日内会誌・第50巻 第8号・ 昭和36年11月6日印刷 昭和36年11月10日発行 毎月1回10日発行 (昭和25年9月28日・第3種郵便物認可)

日本内科學會雜誌

第50巻 第8号・昭和36年11月10日

The Journal of Japanese Society of Internal Medicine

Vol. 50 No. 8 , 10th November 1961

目 次

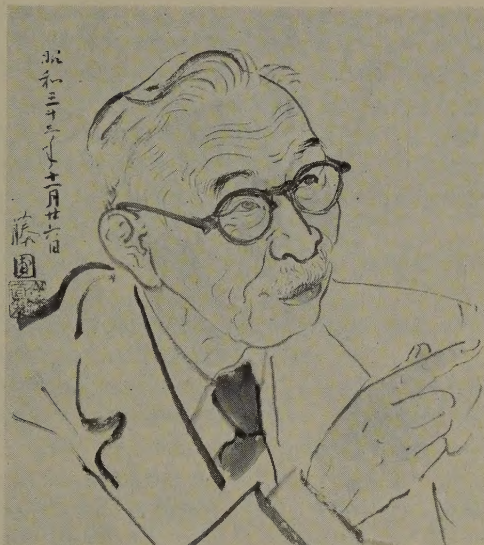
日内会誌
J. J. S. I. M.

The Japanese Society of Internal Medicine

5, 2-chome, Kanda-Surugadai, Chiyodaku, Tokyo

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 社団法人 日本内科学会

前理事長　西野忠次郎博士御逝去



昭和三十三年十一月二十六日・加瀬藤圃画伯筆

元会頭，前理事長西野忠次郎博士御逝去

時あたかも第58回日本内科学会総会が札幌に於いて開催されんとすると期を一にして内科学の長老，前日本内科学会理事長，慶応義塾大学名誉教授，国立東京第二病院長西野忠次郎博士は昭和36年6月28日午後5時30分突然病を得，薬石効なく，同年7月6日午前1時18分脳卒中にて忽然と逝去せらる．享年83才．心から哀悼の意を表します．

法名　顕徳院殿国手忠鑑大居士

略　歴

明治11年5月26日，山形県南置賜郡南原村藤田茂八次男として生る．

山形県立米沢中学興譲館に在学中，分家西野慎一の養子となり，西野姓を名のる．

明治29年9月　第四高等学校第三部に入学，在学中成績優秀により特待生として遇せらる．

明治32年9月　東京帝国大学医科大学入学

明治36年12月　同上卒業

明治37年1月より同年12月まで　東京帝国大学医科大学病理学教室助手

明治38年1月より同39年7月まで　東京帝国大学医科大学三浦内科学教室副手

明治39年8月より同年9月まで　肋膜炎にて休養

明治39年10月より同43年11月まで　伝染病研究所嘱託

明治43年12月より大正2年まで　山形市立病院済生館に館長兼内科部長として勤務

大正2年より同9年10月まで　山口県立病院（現在の日本赤十字社山口支部病院）に院長兼内科部長として勤務

大正3年7月　医学博士の学位を授与される

大正7年　1年間米国に出張

大正9年11月　慶応義塾大学教授（内科学教室主任）

大正11年4月より同14年10月まで　日本内科学会幹事

大正13年3月　恩給審査会委員

大正13年5月より昭和36年7月まで　内閣恩給局顧問医

大正14年10月より昭和5年3月まで　社団法人日本内科学会理事

昭和3年4月　日本内科学会総会に於いて宿題報告「脾腫」を担当

昭和3年　慶応義塾大学より欧米各国へ出張を命ぜらる

昭和5年4月　社団法人日本内科学会々頭

昭和6年4月　第28回日本内科学会総会を主宰する

昭和8年4月より同13年3月まで　社団法人日本内科学会監事

昭和9年3月　保健衛生調査会委員

昭和13年3月　学術振興会第7部会委員（B.C.G.）

昭和13年4月より同36年6月まで　社団法人日本内科学会理事

昭和13年9月　傷兵保護院専門委員

昭和16年より同22年まで　学術振興会第43小委員会（脳溢血の予防）委員長

昭和19年4月　慶応義塾大学医学部長兼病院長

昭和19年9月　学術研究会議会員

昭和21年3月　慶応義塾大学医学部長兼病院長満期退職

昭和21年5月　慶応義塾大学名誉教授

昭和21年6月　厚生技官，国立東京第二病院長

昭和25年12月より同35年3月まで　社団法人日本内科学会理事長

昭和26年4月　慶応義塾大学理事

昭和29年12月より同32年1月まで　日本学術会議第3期会員

昭和33年3月　日本学士院会員

その他主な公職：中央衛生会委員，薬局方調査会委員，医道審議会委員，厚生省検定委員，国家試験審査委員，癌研究会理事，癩予防会委員，結核予防会委員等

昭和36年7月6日　特旨を以つて正三位勲一等瑞宝章を授与せらる．

業績の要約

著書ならびに論文では神経系疾患と感染症に関するものが主である．即ち「三浦神経学」の一部として「伝染性脊髄疾患」，また「日本内科全書」の第1冊に神経系疾患総論，脳疾患総論，脳疾患各論を，第2冊に，脊髄疾患総論，脊髄疾患各論を著述し，特に脳溢血，脳炎等に豊富なる経験を記載し，「脳溢血並びに近接症の診断と治療」には煙草による弱視を指摘している．

大正13年富山県に発生の奇病を流行性脳炎と明確に診断し，今日の日本脳炎の病因検索，動物実験，治療の方向を確立するに到つた．当時「錐体外路症候群知見増補」として発表したものは現在の知見とほとんど変らない正確なものである．

狂犬病予防注射による副作用として“中毒”の起ることを警告した（明治42年細菌学雑誌）．

庄内地方に発生した熱性疾患々者を剖検によつて発疹チフスであることを確認したが，これは日本における発疹チフスの最初の報告である（中外医事新報，大正3年）．

草津湯の沢在住者ならびに浴客について鼻粘膜の細菌学的検索によつて癩病毒伝播上の意義を発表し（細菌学雑誌，明治41年），ヂフテリア患者家族の系統的検査で保菌者の感染源としての意義ならびに血清注射の適応，消毒法の改良等を強調している（Z. Hygiene u. Infektionskh. 1910，Z. Bakt., Parasit. u. Infektionskh., 1910）．また赤痢患者より得た材料により新に2異型菌を分離した（この中の一つは時を同じくしてドイツで報告された Schmitz 菌である）（細菌学雑誌　大正2年）．なお明治44年にはB型パラチフス菌と鼠チフス菌を特殊な新法による吸収試験によつて分離した（Z. Hygiene u. Infektionskh., 1911）．

脾腫に就いての研究に於いて「亜急性細菌性心内膜炎」は当時極めて稀有な疾患とされていたが，多数例を集めて研究し，本症の稀でないことを強調して今日の本症に就いての知識と関心の基礎をつくつた（日本内科学会雑誌　昭和3年）．この問題は門弟三方一沢慶大教授に受継がれ，過日精細に研究されたことは周知のことである．

晩年に至つて出版された「臨床40年」，「臨床50年」「続臨床50年」は蓋し臨床医家の座右の銘とするに足る名著である．

〔社団法人日本内科学会理事長　冲中重雄記〕

会　　告

第59回本会講演会演題募集 〔昭和36. 11. 10日 第 2 回 会 告〕

第59回日本内科学会講演会は東京において昭和37年4月1日，2日及び3日，田坂定孝会頭主宰のもとに開催致します．同講演会において発表せられる会員は演題に **600字以内**の要旨を添え，下記要綱を厳守され**昭和37年1月10日**までに**必着**するよう本会事務所に申込み相成りたい．

要　綱

(1) 演題申込は締切期日**昭和37年1月10日**までに**必着のこと**．
(2) **本会規定の演題申込用紙**（本会事務所に有り）に演題，氏名（ふりがなつき）の他，研究目的，方法，結果断案の順序を厳守して 600字以内の要旨を提出のこと．
(3) 他の学会に申込んだ演題並びにその要旨と同一のものは本会に申込まないこと．
(4) 講演時間の関係上，合計 **100** 題前後を演題選定委員会(各地方会より選出された委員にて構成)に附議して採択し，更に若干を誌上発表する予定．
(5) 申込は1教室1題に願いたい．
(6) 演題申込者は全部――共同報告の場合は各々――が会員であること．
(7) 講演者はなるべく指導者が当られたく，氏名に○印を附すること．

注　意

(イ) 評議員会の申合せにより，地方会で発表された演題は御遠慮下さい．又症例報告は地方会に提出して頂きたく，本会には御遠慮下さい．
(ロ) 未入会の方，本年度会費未納の方は，共同報告者の一員である場合でも氏名を削除致します．
(ハ) **演題提出のための新入会者は昭和36年度及び昭和37年度会費合計金 2,400円也を納付せられること．**
(ニ) 演題選定に際しては第1次に上記の**形式審査を致しますから要綱を厳守して下さい．**

社団法人日本内科学会講演会規定（昭和28年3月31日改正）

第1条　講演会は毎年1回開催する．

第2条　講演会の開催地，期日及び日数は評議員会に於いて定む．

第3条　講演会に於いては次の事項を行い得る．又可能なる限り会員以外のものにも公開する．

1. 宿題報告
2. 会員の業績発表，座談会，討議，供覧等
3. 懇親会，参観等

第4条　会頭は講演会に於いて座長となり会場を主宰する．但し会頭は座長を選び之を委任することが出来る．

第5条　会頭は宿題の選定に関し委員を選び諮問することが出来る．

第6条　会頭は講演会の申込要綱，演題の選定，日程の編成等について主宰する．

第7条　会頭は演題の選定に関し委員を嘱託することが出来る．

第8条　講演会に演題を申込むものは申込要綱を厳守した会員に限る．
既に他の学会或は雑誌等に公表したものは日程編成後と雖講演を許さない．但，特別の場合会頭は前条によらずして講演又は討議を許可することが出来る．会員以外のものに対しても同じ．

第9条　講演会に於ける講演要旨又は発言要旨は直ちに委員に交付することを要する．講演会に於ける討議は発言事項以外の追加を許さない．

第10条　会頭は必要に応じ委員を嘱託し講演会場の管理，事務を分掌させることが出来る．

会　　　　告

〔36. 11. 10.〕

内科学会地方会　地方会報告要旨は1題800字以内，特別講演は4,000字前後の要旨を提出の事．追加質問の場合は300字以内にて，いずれも楷書にて明瞭に要旨を記入し，姓・名を確実に記載の事．質問に対する答は必ず添付下されたく，答が記載されない場合，貴重な質問をされた方には失礼ながら，亦判読出来ない粗雑な原稿と共に没書となる危険がありますので，当番幹事の御配慮を特にお願い申上げます．

北海道地方会　会費・教室年額金 500円，個人 100円
幹事・北海道大学医学部第二内科　佐藤　竜雄
第64回例会

東北地方会　幹事・東北大学医学部山形内科
海藤　勇
第44回例会

関東地方会　事務所・東京都千代田区神田駿河台2の5
日本内科学会内
会費・甲種会員（演題提出医局）年額1,500 円，
乙種会員（例会通知を受ける会員）年額 200円
第136回例会・昭和36年12月2日
於　日本医師会館講堂
幹事　国立東京第二病院　野並浩蔵

信越地方会　事務所・新潟大学医学部木下内科
（昭和36年9月1日より昭和37年8月31日）
第29回例会　来たる11月12日（日）午前8時30分
於　新潟大学本館講堂
幹事　新潟大学　木下　康民

北陸地方会　会費・年額金 100円，会員・石川・福井・富山県下在住医師
第33回例会　幹事・金沢大学医学部第二内科
村上　元孝

東海地方会　事務所・名古屋大学医学部山田内科
幹事・小林　快三
会費・年額 100円　第63回例会

近畿地方会　事務所・大阪大学医学部吉田内科
第45回例会

中国四国地方会　幹事・岡山大学医学部平木内科
大　藤　真　会費・年額金 300 円
第17回例会

九州地方会　事務所・九州大学第一内科
第69回例会　幹事　木村　光雄

第29回信越地方会・来たる**11月12日**（日）午前8時30分より・於　新潟大学医学部本館講堂
特別講演・化学療法に関する二，三の問題　殊に抗生物質不活物質と耐性
演者　新潟大学　宮村　定男教授

日本内科学会事務所の**土曜日の執務時間は午前中**だけとなりましたから御諒承願います．

第58回日本内科学会講演会（1961年）

宿 題 報 告

胃 液 分 泌 の 臨 床

札幌医科大学内科教授
和 田 武 雄

I. 緒 言

胃液分泌の臨床的研究は胃自体の器質的変化の有無に係わりなく，分泌生理機序の上にみられる中枢性（脳性，神経性，心因性）ならびに局所性（神経性，体液性，器質性）変化と，それに伴う分泌成分の変化の二面において進められなければなるまい．両者が不離一体のものであることは申すまでもないが，従来の業績の多くは分泌の病態生理面においてなされ，近年注目された "stress ulcer" の概念とその実証もこの面からする知見の一つである．後者については塩酸が壁細胞分泌性の "singular physiological entity" (Hollander, 1932, '52) であることが明らかにされて以来，前者と関連したその臨床知見は多いが，これに対応するいわゆる非壁細胞性分泌やこれらの分泌異常に関連して増減する胃液諸成分の系統的研究は顧みられるところが少ない．

本宿題に対しては主として後者に関する著者らの成果を総括し，あわせて臨床生理学的知見の二，三を報告して責を果したい．

II. 胃液分泌機能測定上の基本事項検討

胃液分泌能は生理的にも個人的あるいは環境諸条件の影響をうける上，胃液自体の扱いが他の体液試料と異る困難を伴うことは申すまでもない．かゝる条件下に病的変化を判断する場合，一般には基礎分泌に限らず刺激分泌を催起して動的観察を講ずる．この目的には Ewald-Boas 試験食に始まる種々の試験法が考案されているが，文献上本邦において最も広く慣用されている方法は Katsch-Kalk 分画試験法である．近年外国諸文献においては分泌成分の分析が可能なばかりでなく，刺激量の加減によつて器質変化の程度を推測し得る利点から非経口的刺激法の報告が多く，この目的には古くより用いられた histamine（H）を筆頭に，近年はその誘導体で副作用の少ない histalog (3-β-aminoethylpyrazole dihydrochloride)，あるいは insulin（Ins）が用いられている．

本研究においては可及的純粋に胃液を採取するために，まず病的状態において免れ得ない胃液外成分の混入する頻度を検討し，さらに非経口的刺激法に応ずる主要成分の分泌反応態度を吟味して機能上からする器質病変判断法に資せんと図つた．

1. 試料の吟味―胃液処理ならびに混入成分の問題（Fig. 1～3）

一般に早朝12時間以上空腹時に，坐位において胃管（内径 3 mmでその先端に近く径 2 × 5 mmの側孔を設けたゴム管を慣用する．嚥下困難な例において鼻孔より挿入するに便である）の先端が胃体下部に達するまで嚥下せしめて，左側臥位とし安静を保ち，静かに全胃液を採取した後，基礎分泌を 1～2 時間にわたり目的に応じ 5～15分間隔で吸引する．その後Hあるいは Ins 刺激法を施して分画採取する．唾液嚥下を避けるためには，これを吐出させるかガーゼにより随時舌・口腔を拭わしめる．

胃液内胆汁逆流の頻度を検討すると厳密に調査した 524例の過半数において，疾患別にもまた酸

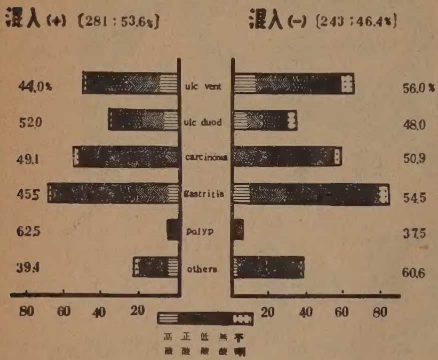


Fig. 1. 胆汁混入　疾患別酸度別調査（ 524例）

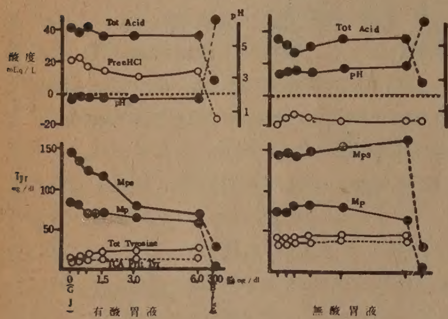


Fig. 2. 胆汁混入の影響

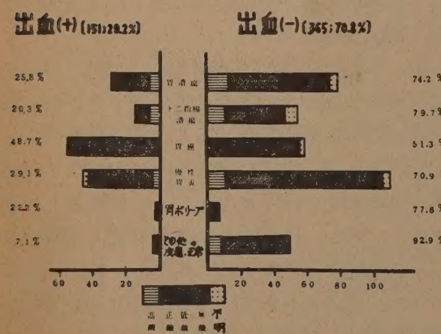


Fig. 3. 肉眼的出血　疾患別酸度別調査（ 516例）

度別にも有意の差異を認めることなく，そのいずれかの分画内に混入を認める．1，2の測定値への影響を見ると，bilirubin 6 mg/dl までの観察では酸度に関する限りその影響は少ないが，蛋白成分の測定に与える誤りは無視し得ない．血液混入の頻度は 516例中 151例（29%）に認められ，胃癌・胃炎が高率を示し，胃潰瘍がこれに次ぐ．室温（20°C）および 4°C保存による組成変化を追求すると，無酸試料では特に20°C保存で polarograph 蛋白波（PfW）および粘度の上に変化を示すことが多いが，酸度，酵素活性，および mucoprotein（Mp）測定値の上には著しい影響を認めない．

2.　非経口的分泌催起刺激法の比較―分泌能判断の基準

（1）　histamine 量と分泌催起作用（Fig. 4）

消化液分泌に対するHの応用はPopielski(1920)，Gompertz ＆ Vorhaus（1925）によつて唱導され，一般にその燐酸ないし塩酸塩 0.5～ 1.0mg使用による分画試験が慣用されている．Kay(1953)はかゝる量による壁細胞分泌機能の判断はなお不充分であるとして，抗H剤の事前投与による副作用の防止をはかつた上での大量投与（0.4mg/10kg B.W.)を提唱した．また Varró u. Jávor(1958)

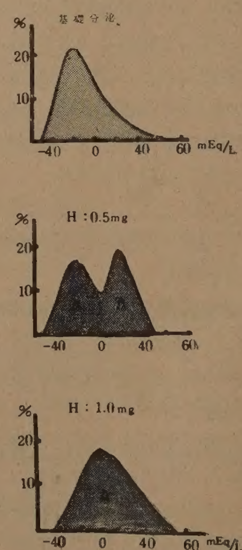


Fig. 4. histamine 負荷量と酸度

はachlorhydriaはそのHの用量を明記すべきことを警しめている．すなわちH試験における臨床診断上の基準は，なお必ずしも明確にされていない．

健康対照7例にH量を変えて負荷試験を行なうと，その量に応じて分泌量，酸度は共に増加し，0.04mg/kg以上の負荷ではほゞ一定値を示すに至る．しかしMp濃度，PfW活性は0.03mg/kg B.W.以上ではむしろ減少低下し，Björkmanら(1943)の"Wash-out" theoryに一致する事実を見出すと共に副作用の出現が著しく慣用困難である．これを低酸・無酸群について基礎ならびにH刺激分泌量の頻度分布の上からみると，0.5mg投与時にはなお分泌の低い群が認められ，分布上二峰を形成するが，1mg皮注後には分泌量の高い側に集合して単一峰となる．

これらの諸点を総合すると各分泌成分のscreeningを目的とした同時測定にはH 1mg皮注法が本邦人には適当と考えられる．

(2) histamineとinsulinについて(Fig. 5)

Hの腺直達的分泌刺激作用に対し，Insの胃液

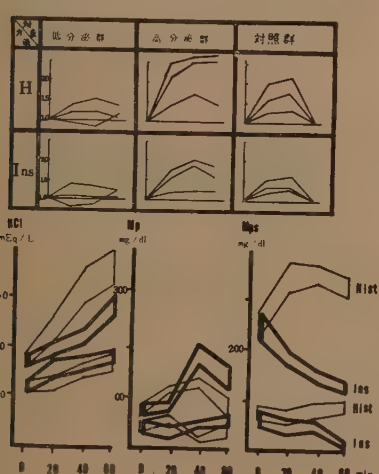


Fig. 5.　histamine と insulin
(1mg s.c.)　(8~10U.i.v.:)
分泌量の変動比較（P/B 比について）
塩酸 Mp・Mps 濃度の変動比較

分泌催起作用は血糖低下による迷走神経刺激を介することがLa Barre et Cespédèsら(1931)によつて説かれ，Ihre (1938)，Winkelstein (1948)らは非壁細胞成分に対する分泌催起効果はHよりも有利と報告している．念のためにH 1mg皮注法と，血糖50%以上低下を目途したIns 8～10単位静注法との分泌反応上の差異を検討した．

萎縮性胃炎・胃癌等の低分泌群においては両者の差は明瞭でないが，高分泌群においてはH法が明らかに強い液量ならびに塩酸分泌反応を示す．この場合Mp濃度はむしろIns法で高く，Winkelsteinの説くところに一致する．これが介在刺激に対する壁細胞・非壁細胞分泌の反応差と考うべきか，少なくとも臨床の観察範囲においては明らかにし得ないが興味ある点である．

(3) histamineとhistalogについて(Fig. 6)

数回の検索によりH 1mgに対する分泌反応の一定した症例についてhistalog 50mg皮注を施し，分泌量・酸度の上にみられる作用を比較した．いずれの場合もhistalogの副作用はきわめて少なく，しかも分泌催起作用は明らかにHよりも強い．すなわち本誘導体は分泌刺激剤としてきわめて効果的薬剤と言える．

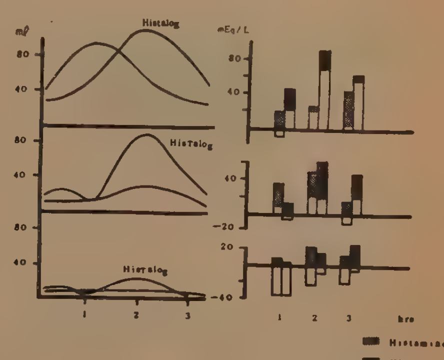


Fig. 6. histamine と histalog との比較

(4) histamine重積負荷法 (Fig. 7～15)

Hollander (1956, 1960) 学派は，基礎実験上Hの少量重積負荷を試みる時は，分泌液量の変動

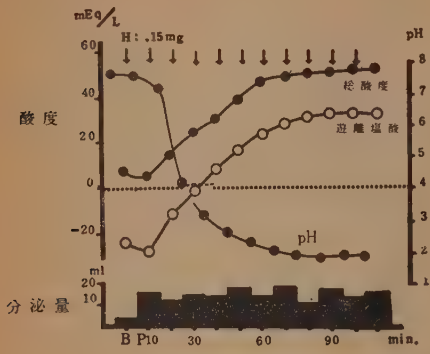


Fig. 7. histamine 重積負荷試験　対照

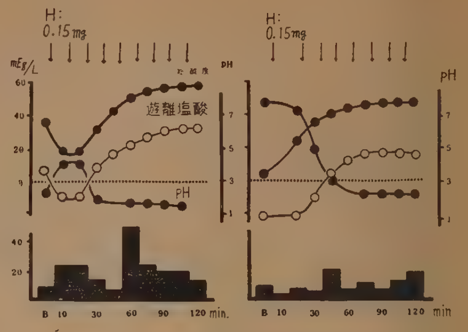


Fig. 10. histamine 重積負荷試験　胃癌

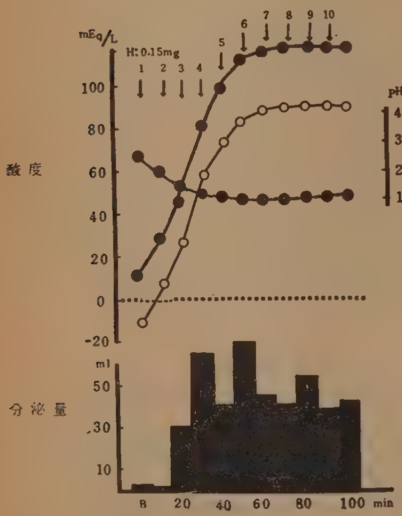


Fig. 8. histamine 重積負荷試験　十二指腸潰瘍

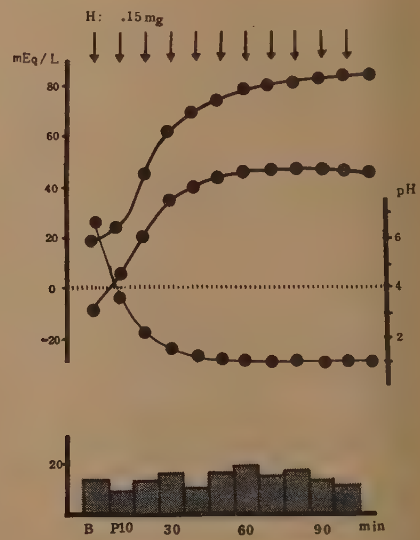


Fig. 11. histamine 重積負荷試験　潰瘍癌

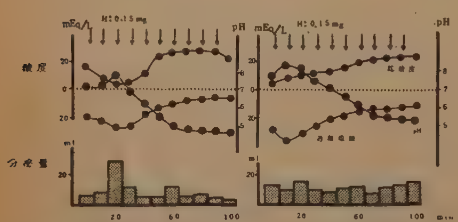


Fig. 9. histamine 重積負荷試験萎縮性胃炎

如何に係わりなくまず酸度が一定に保たれ，この関係は薬物等による分泌抑制剤の作用下においても認められると言う．

H 1 mg一回注射法を screening test とする場合には，反応上個人差が大であるばかりでなく，くり返しにより有酸例を見出すこともしばしば経験されるところである．こゝにおいて少量H (0.15～ 0.2mg，毎10分)を連続的に皮注し，酸度の恒常性をみ，その臨床応用への可能性を検討した．

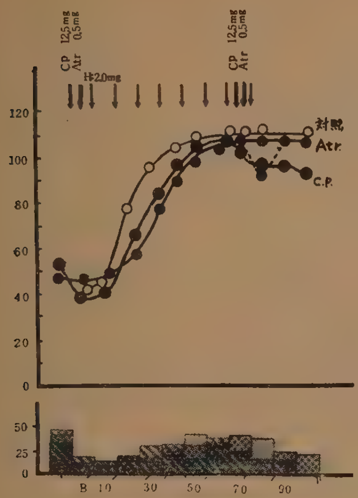


Fig. 12. histamine 重積負荷による酸度曲線と chlorpromazine, atropin の影響

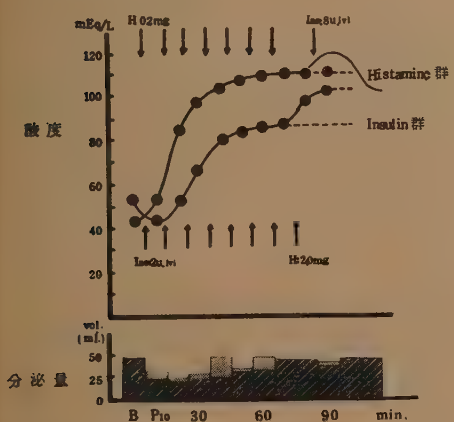


Fig. 13. histamine および insulin 重積負荷法の比較

健康成人においては重積負荷6回前後に至ると分泌量の如何に係わりなく酸度の平衡状態が得られる．疾患別には潰瘍群の平衡酸度は対照例よりも高く，萎縮性胃炎群は明らかに低く，また胃癌は一般に50mEq 未満の低い平衡酸度を示す．興味ある一例として潰瘍癌では高い平衡酸度が示された．atropine, chlorpromazineの影響はきわめ

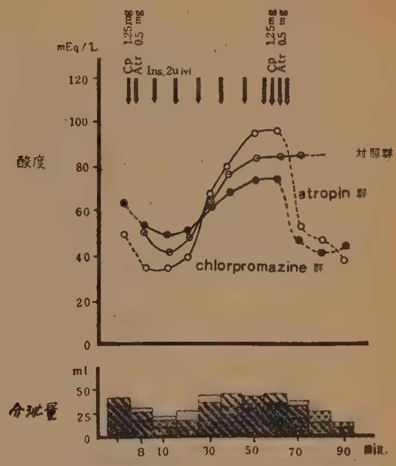


Fig. 14. insulin 重積負荷法による酸度曲線と chlorpromazine, atropin の影響

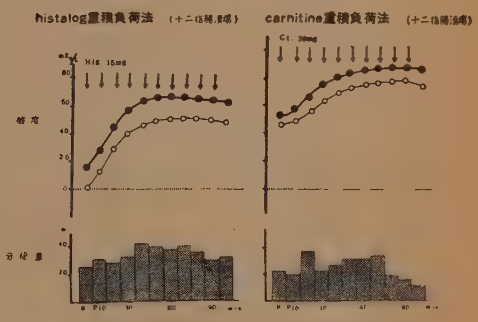


Fig. 15. histalog, carnitine 重積試験

て軽度一過性である．しかも注目すべきことは，本法は頻回注射こそ煩些であるが，H総量1mg前後で平衡に達し，Kay 法による2mg以上使用時の酸度に相当すると共に，Hの副作用が認められない．

なお試みに Insによる重積負荷を試みると副作用の出現がH法より早く，酸度の平衡状態はHよりも低い．さらに H, Ins と交互に与えて比較するとそれぞれ一過性上昇がみられる．Ins 重積法に対する atropine, chlorpromazine の影響はH法の場合よりもはるかに大きい．

かゝる方法は histalog あるいは carnitine(V-

B_T）重積負荷によつてもそれぞれに応じた平衡酸度を求めることが出来る．

（5） Vector 分泌図の考案（Fig. 16～19）

かゝる酸分泌の恒常性と分泌液量の差異変動を疾患別に観察し，各時間について両者の動的観察法を講ずる時は図示のごとくVector 分泌図を得，対照は縦軸に沿う単純な弧状ないし鞍状を呈して一般に上端は軸線に近づくが，潰瘍症はこれが左

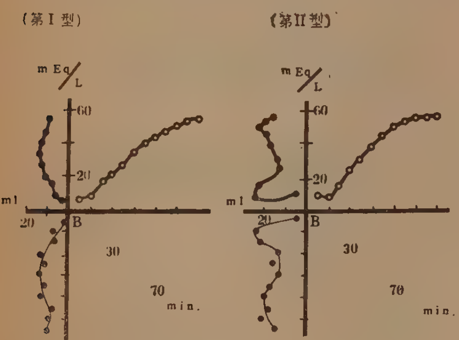


Fig. 16. vector 分泌図　正常対照

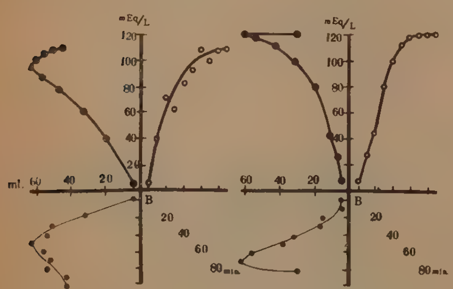


Fig. 17. vector 分泌図　十二指腸潰瘍

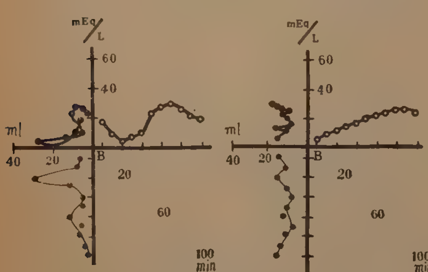


Fig. 18. vector 分泌図　萎縮性胃炎

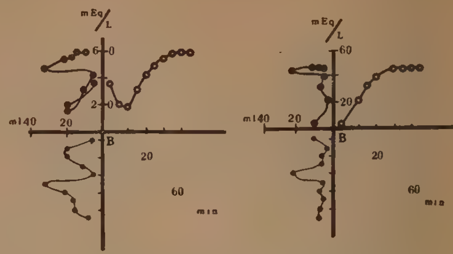


Fig. 19. vector 分泌図　胃癌

上方に延長伸展する．

著明な変化は萎縮性胃炎・胃癌等の低分泌・低酸群にみられ文字通り萎縮像が示される．

III. 基礎分泌の臨床

1. 夜間基礎分泌について（Fig. 20～23）

夜間基礎分泌の研究は Henning(1932), Bloomfield（1940）以来消化性潰瘍症における過剰分泌を中心に論じられたが，その他の疾患についての研究を認めない．健康対照18例を含め，内科的諸疾患55例についてこれを観察すると，個々については時刻的に一致しないが，ほゞ2時間の一定間隔を以て分泌波動が注目される．その分泌曲線は深夜より早暁にかけて次第に減少し，夜明けと共に再び分泌増加の傾向が観察される．酸度の消長は十二指腸潰瘍を除きある程度液量分泌に伴う

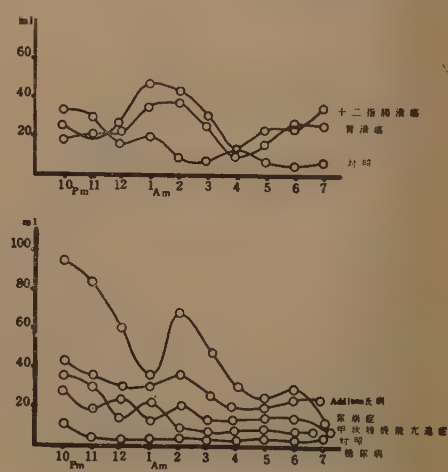


Fig. 20. 夜間基礎分泌量の時間的変動

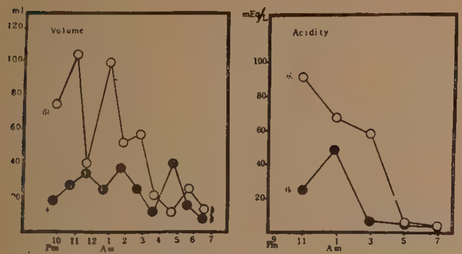


Fig. 21. 消化性潰瘍加療前後の夜間胃液分泌曲線

が，液量ほどの変動は見られない．対象別には十二指腸潰瘍は諸家報告のごとく，対照よりも高い分泌曲線を示すが，加療後においては正常の波動を示すに至る．

興味ある事実として尿崩症の１例は本研究期間の対象中最高分泌を示すと共に，Carter-Robbins test にさいして胃液分泌も尿同様に抑制された．また糖尿病10例は全例共著明に液量・酸度両面にわたり分泌低下を示し，８時間に及ぶ食物停滞時間の延長が注目された．Ins 刺激を与えると分泌量増加と同様に分泌波動の間隔も延長する．これらの事実は水分代謝調節機序の上における胃液分

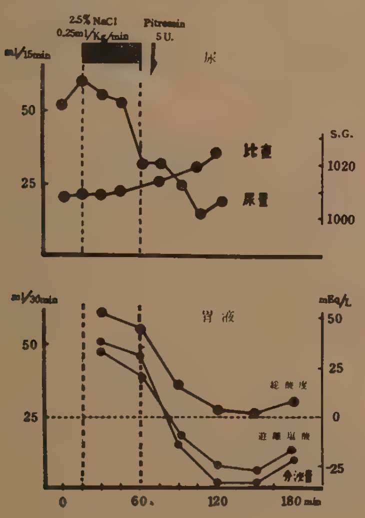


Fig. 22. 尿崩症例における pitressin 効果

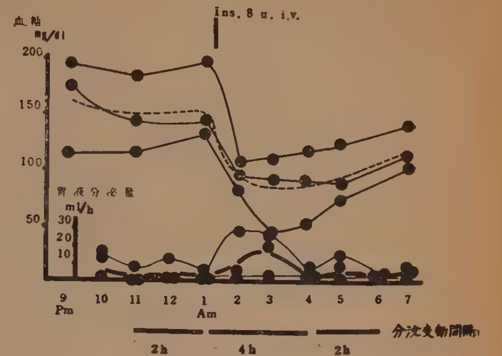


Fig. 23. insulin 静注の夜間基礎分泌に与える影響
（糖尿病３例について）

泌－腸管吸収循環の一面を推測せしめるものであり，その変動が個々の分泌波動として示されると同時に，利尿機序あるいは血糖 level もまたこれに関連することを思わしめる．

（附）血糖をめぐる二，三の知見（Fig. 24～29）

糖尿病をはじめとする諸種内分泌疾患の胃液分

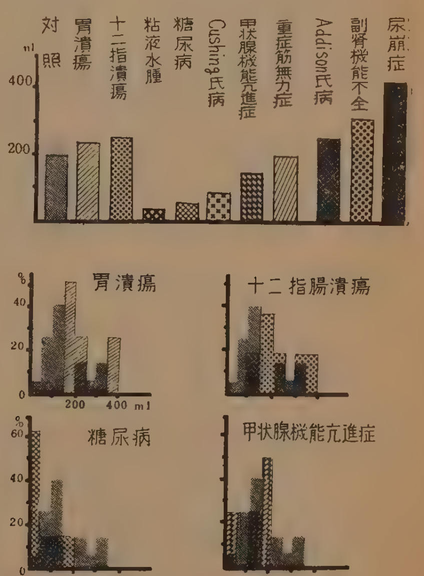


Fig. 24. 夜間胃液分泌量とその頻度分布

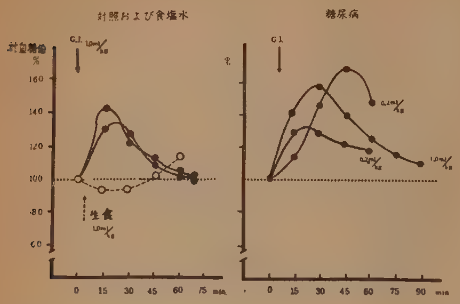


Fig. 25. 人胃液静脈内投与による家兎血糖変動(1)

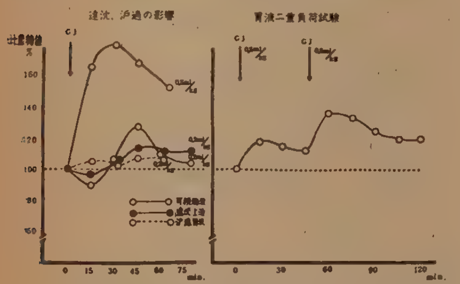


Fig. 26. 人胃液静脈内投与による家兎血糖変動(2)

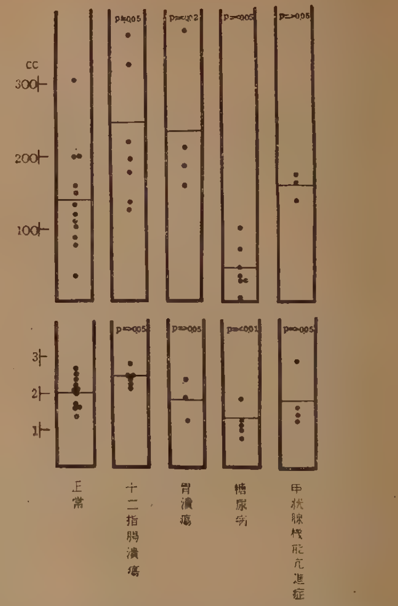


Fig. 27. 疾患別夜間基礎分泌量と insulin 感性試験

泌を全国各大学内科学教室の協力を得て集計すると粘液水腫に次いで糖尿病での酸分泌低下が注目され，その程度は高血糖群の方がより著明である．

最近 Angewall (1961) も糖尿病における酸分泌能低下を認め，粘膜層血管変化を指摘しているが，われわれの得た手術例の組織像においては確認し得なかつた．

家兎に対する胃液の血糖上昇作用を検討すると，糖尿病の胃液は対照胃液よりもやゝ上昇率が高く，分画上これは粘液部分に認められるが，Sutherland ら (1948) が胃粘膜より glucagon 様物質を抽出したところと如何なる関係にあるかはなお明らかでない．

夜間基礎分泌変動と血糖調応 level の間には直接の関係はないが， Ins 感性と分泌能との間には相関を認め得る． 本来 Ins 刺激のもたらす分泌機序は血糖低下を介する迷走神経刺激によると解され， 消化性潰瘍では同一量の Ins 刺激に対する血糖低下率は対照よりも大きい。老人，胃癌患

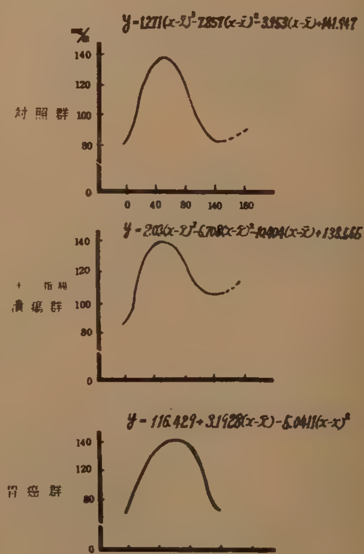


Fig. 28. adrenalin 血糖試験 (Barok) の疾患別比較

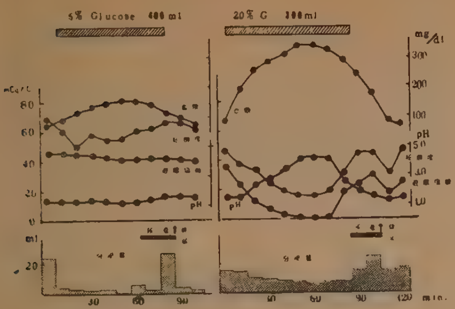


Fig. 29. glucose 点滴静注と胃液分泌

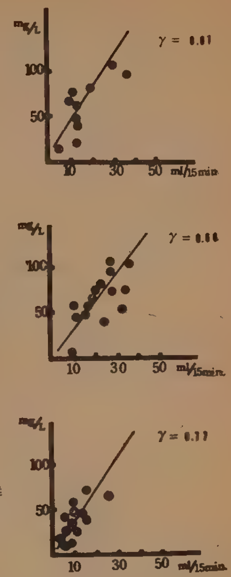


Fig. 30. 酸度と胃液分泌率

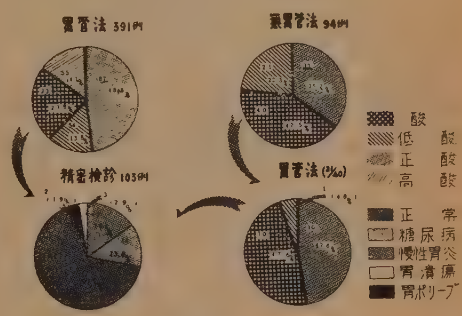


Fig. 31. 40才以上集団検査による無自性無酸覚症の追求

者では低下の程度もまた反応時間も対照より軽度かつ遅れを示す．これを Barok の adrenalin 血糖試験の上からみる時は，対照・潰瘍症共に三次の回帰曲線を描き，言わば"はねかえり"現象がみられるが，潰瘍症では特に血糖上昇・下降の動きが著しく，胃癌では変動が低調であると共に大部分は"はねかえり"現象を欠き，血糖変動は二次曲線として示される．また毎分1g相当の glucose を点滴静注すると胃液分泌量は次第に低下するが，出現する尿意を堪えしめる時は胃液量が増加し，排尿せしめると再び胃液量は減少する．つまり尿蓄積の impulse が尿意を介して営まれる parasympathicus 刺激の結果と考えられるが，この面においても胃液分泌はかなり鋭敏に体内水分調節の一時的代償に与り得ることが推測される．

IV.　塩酸分泌の臨床

塩酸分泌に関する知見は枚挙にいとまなく，胃液研究の主軸をなして来たことは申すまでもない．過酸高分泌の臨床的意義は消化性潰瘍の病因論において深く論じられているが，低酸・低分泌，特に無酸症の病態についてはなお問題が残されている．

1.　対照の酸度分布（Fig. 30）

試みに対照を年令別に區分，H 1mgに相当する Ins 8 単位靜注法により刺激観察する時は，少なくとも健康成人については刺激分泌後の無酸症はきわめて少ないが，老年と共にその頻度を増す．

また分泌率上これを観察すると，対照，高分泌および低分泌群いずれの場合も刺激量に応じて酸度は volume rate と相関を示す．

（附）　塩酸分泌を中心とした集団検診上の知見（Fig. 31）

無自覚性無酸症の精密検診を目的として無胃管法，胃管法別に40才以上の集団につき検診を施すと，無胃管法により42%強の無酸症を見出すが，

胃管法によつてはその50%は正常酸度を示す．

胃管法による無酸症を胃カメラ・X線精密検診に訴える時は約20%の萎縮性胃炎，胃潰瘍および13.6%の糖尿病を見出し，その他約65%には顕著な変化を認め難い．

2.　胃疾患の酸度分布

H法(144例)および Ins 法(317例)による胃疾患での無酸症は，前者につき30.6%，後者34.1%．これを疾患別にみると胃癌はそれぞれ67.4%，60.9%．胃潰瘍は13.7%，17.5%．慢性胃炎32.4%，34.6%を示し，H，Ins 法間の差異は少なく，疾患別無酸頻度は大体諸家の報告に一致する．

3.　低酸症・無酸症の追跡調査（Fig. 32〜33）

1954年以来7年間において種々刺激法により低酸ないし無酸と判定された208名を数次にわたり追跡し，今回さらに如上のH試験によつて60名について精密検診を施した結果を総括すると，無酸

対象	既往成績*1			追跡検査成績*2			
	症例数	低酸	無酸	症例数	低酸	無酸	正.過酸
胃疾患	96	41 42.8	55 57.2	36	22 61.1	14 38.9	0
胃以外疾患	38	11 29.0	27 71.0	7	4 57.1	3 42.9	0
無自覚性(ドック)	74	36 43.7	38 56.3	17	12 70.6	5 29.4	0
計	208	88 42.3	120 57.7	60	38 63.3	22 36.7	0

*1 K-K，Ins および Histamine 法を含む
*2 Histamine 0.5mg，1.0mg 法

Fig. 32. 1954年以降7年間の低酸，無酸症追跡成績(1)

対象 ＼ 既往成績 ＼ 追跡成績	低酸群			無酸群		
	低酸	無酸	計	低酸	無酸	計
胃疾患	12 80	3 20	15	10 47.6	11 52.4	21
胃以外疾患	4 100	0	4	3 100	0	3
無自覚性(ドック)	6 100	0	6	6 54.6	5 45.4	11
計	22 88	3 12	25	19 54.3	16 45.7	35
Bloomfield Polland (1935)；1〜4年間追跡				1 4.0	24 96.0	25

Fig. 33. 1954年以降7年間の低酸，無酸症追跡成績(2)

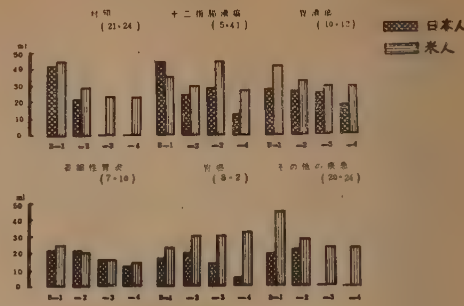


Fig. 34. 日米人の胃液分泌能比較(1)

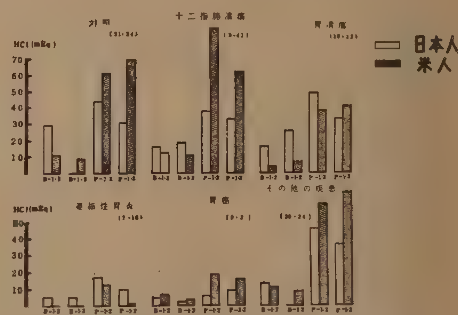


Fig. 35. 日米人の胃液分泌能比較(2)

例の占める割合は既往成績より低く，前回無酸の中54%は低酸と判定された．これはKatsch-Kalk法とH法の差異によるものと解される．しかし低酸群より無酸化したものは12%に認められ，胃カメラ像による追跡では悪化例数例を認め得た．

アンケート法により胃腸症状を調査すると100名中37%は無自覚，59%は何らかの症状が続き，ガス蓄積・便秘が多い．このうち4名の死亡者を出したが胃癌は1名である．したがつて少数例の結論ではあるが，H無酸症に対する扱いはより慎重に，定期的経過観察が必要と言えよう．

4.　日米人間の胃液分泌能比較（中間報告）(Fig. 34〜35)

California 大学および Long Beach V.A. Hospital の協力を得，Long Beach V.A. Hospital 入院患者および健康対照計276名より年令相似の疾患別に124名を選び，教室における成績との間に基礎および刺激分泌能を比較した．きわめて少

数かつ局部的調査ではあるが，これまでの中間集計においては萎縮性胃炎，胃潰瘍の場合には差異を認めないが，全般的に米人の分泌能は高い傾向にある．

本邦における胃癌の多発には食習慣・生活環境等の影響，あるいは素因的な胃機能上の差異がありはせぬかとの考えから，なお共同研究を続けている．

V.　酵素分泌の臨床

1.　pepsin について（Fig. 36～38）

刺激前後の胃液内 pepsin 活性を疾患別に An-

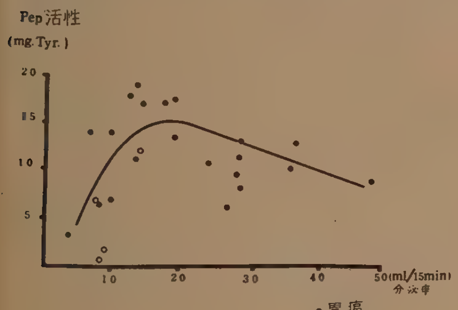


Fig. 36. pepsin 活性と胃液分泌率

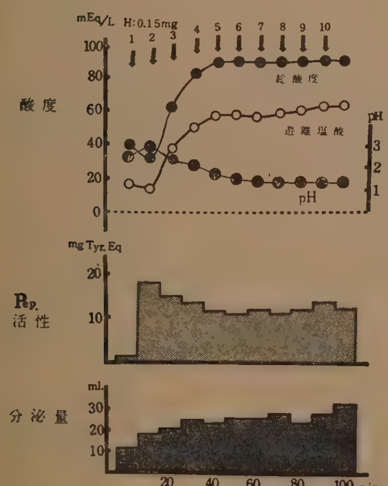


Fig. 37. histamine 重積負荷法と pepsin 活性　胃潰瘍

Pep. / Acid	有	無	計	備考
有	115	0	115 (76.2)	*萎縮性胃炎 3
無	32 (88.9)	4* (11.1)	36 (23.8)	萎縮性胃炎 + 胃潰瘍 1
計	147 (97.4)	4 (2.6)	151	

Fig. 38. apeptic achlorhydria について histamine 法による HCl および pepsin 分泌（achlorhydria, apepsia の検出率）

son 法により測定すると，一様に基礎分泌液よりも明らかに刺激分泌液内活性の増強がみられ，酸度と平行する．

胃液分泌率上活性の消長をみると，20ml/15min 以上の分泌率に相当してはむしろ活性は低下する．H刺激分泌前半30分と後半30分の分画試料内活性頻度分布の比較でも，後半に減退する．H重積法の上でも酸度にみられる様な一定の分泌の恒常性を認めぬことが多い．かゝる現象は両因子の細胞起源の相違によると同時に，その平行性の欠如は特に過酸，高分泌あるいは無酸，低分泌等の病的状態において著明であることから，分泌液量と pepsin 分泌ないしその活性化との間における解離を表わすことも考えられる．

なお Anson 法によるpepsin活性と酸度との間には一応相関を認め，H無酸症そのものは比較的多く認められるが，apepsiaを伴う achlorhydria の出現率は割合少なく，151例中より厳密に選んだH 1 mg無酸症のうち 11％にこれを認め，Varró

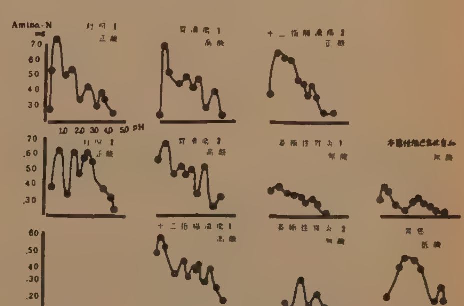


Fig. 39. pH修正による蛋白分解酵素活性像（血漿基質pH 1.0～5.0）

(1958) の報告に一致する．かゝる例は多く高度の萎縮胃炎像を示すと同時に中には無腺症 (anadenia) 相当像を示すものもある．無酸症においても酵素分泌がなお保たれることは，parietal cell の荒廃変性の割合に体部 chief cell の残存する事実に合致する．

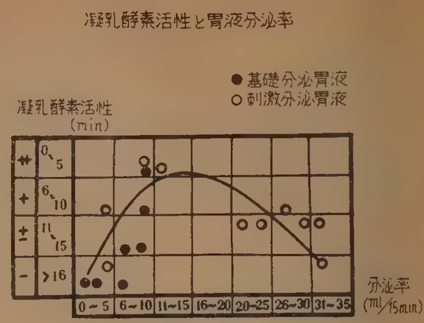
2. 蛋白分解酵素の至適pHによる活性の多様性 (Taylor) について (Fig. 39)

定性的に pepsin を主とする胃液蛋白分解酵素の均一性の問題はなお決論的段階に達していない．最近 Taylor (1959, '60) は血清 albumin, plasma を基質とする胃液蛋白分解酵素のpH修正に応ずる多峰活性の出現と，これが胃底部および幽門部粘膜抽出物の示す活性の相違に関連すると報告している．各種疾患別に plasma を基質として最終pHを 1.0～ 5.0までに修正しつゝ消化活性を追求すると，対照では pH 1.6, 2.8, 3.5, 4.0 附近に optimal pH を示す活性峰がみられるが，消化性潰瘍ではそれらの多様性とそれぞれの活性が増高し，萎縮性胃炎，胃癌あるいは本態性低色素性貧血例では一般に平低単純化がみられる．個々の病巣の性質・所在との関係等はなお明らかでないが，Anson 法で apepsia と思われる場合でもpH 5 未満の修正でこの様に多様な活性を認めることは，厳密・純粋に胃液を採取してさらに酵素学的吟味を必要とするであろう．

3. rennin について (Fig. 40～42)

人胃液内凝乳酵素 rennin の存否についても同様定説はないが，上述の pepsin の不均一性検討に平行して rennin 活性をみると，疾患別に多少相違する．またその活性は酸分泌に平行する．分泌率上の態度は pepsin 活性のそれによく一致し，H高分泌群必ずしも高値を示さない．

Taylor 法による optimal pH別消化活性との間には，pH 4 以上の蛋白分解活性の方が 3.5以下のそれよりやゝ近い相関を示すが，いずれについても有意とは言い難い．



凝乳酵素活性と酸素

凝乳酵素活性 (min)

卄	0～5		2		2	3	10	31
+	6～10	1	1	3	6	5	7	24
±	11～15	1			1		2	11
-	>16	29	5	1	4	3	1	9
	pH	>7	6.9～6	5.9～5	4.9～4	3.9～3	2.9～2	1.9>

$r = -0.643$

Fig. 41. 凝乳酵素活性と胃液分泌率並びに酸度

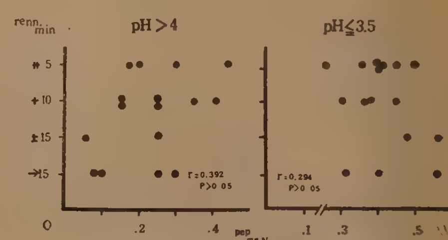


Fig. 42. rennin 活性と蛋白分解酵素活性

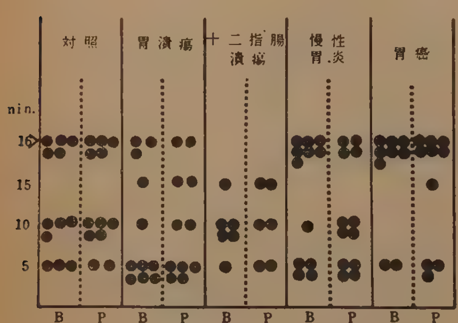


Fig. 40. 疾患別の rennin 活性

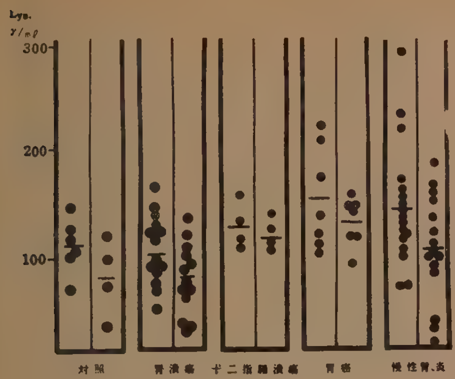


Fig. 43. 胃液内 lysozyme titer について

(附) lysozyme について (Fig. 43〜48)

胃液 lysozyme の臨床知見において Meyer (1947), Gray (1950), Glass(1950)らは非分泌性表層粘膜由来説をとつているが，疾患別にこれをみると表層粘膜変化の強い慢性胃炎，次いで胃癌では高値を示し，刺激分泌液内ではむしろ低下するゆえ，諸家の見解に一致する．酸度と対比する時は有意な逆相関が示され，胃液分泌率の上でも逆相関が窺われ，上述来の非分泌説が裏書きされる．胃液粘液量および粘度との間には順相関がみられ，慢性胃炎，随伴性胃炎を伴う胃潰瘍例等で粘度の上昇する場合には，lysozyme 力価も高値を示すが，胃潰瘍は一般に対照との間に著差を示さず，Wang (1950)らが実験的にそれが潰瘍形成の一因であるとする点との関係においては，臨床的実証知見に乏しい．

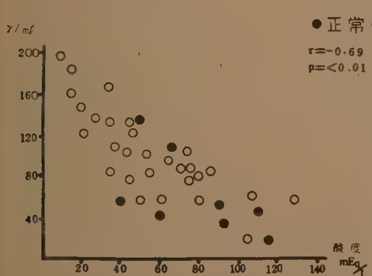


Fig. 44. lysozyme 活性と酸度

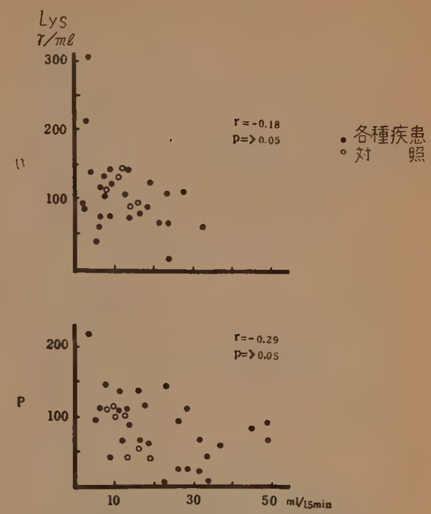


Fig. 45. lysozyme 活性と胃液分泌率

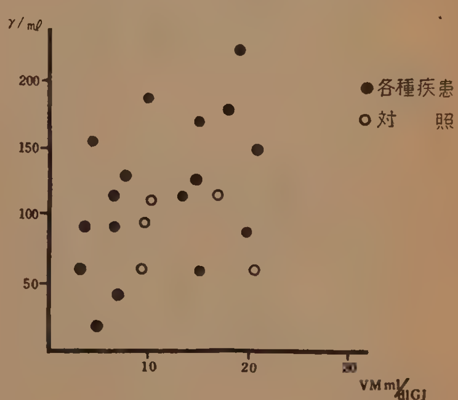


Fig. 46. lysozyme 活性と可視粘液量

後述する mucoprotein (Glass) との間には相関なく，粘膜変化に関係の推測される mucoproteose との間にも有意の相関は認められない．可視粘液量との間に有意性を結論することは方法的に困難であるが，全般的に Gray らの知見に一致すると共に，lysozyme 力価，粘度および mucoproteose 三者の増減によつて表層粘膜変化の程度を推測し得ることが考えられる．

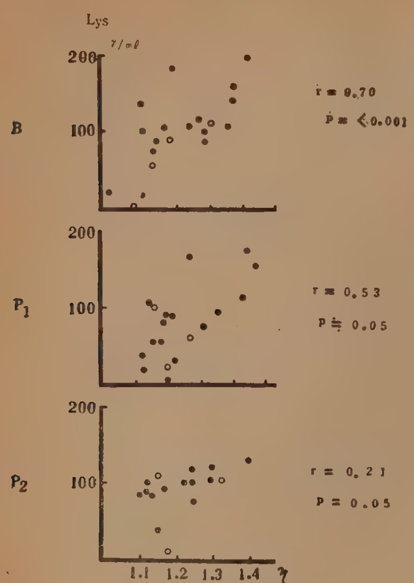
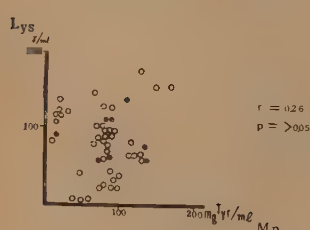


Fig. 47. lysozyme 活性と比粘度



lysozyme活性とMps

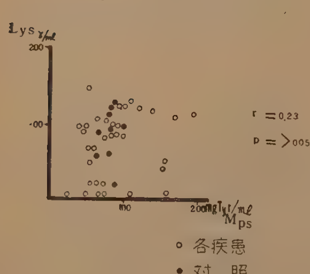


Fig. 48. lysozyme 活性と Mp（基礎及び刺激分泌）

VI. 電解質分泌の臨床（Fig. 49〜54）

HCl 分泌なる胃の特殊機能との関係において



Fig. 49. 胃液電解質（1）cation

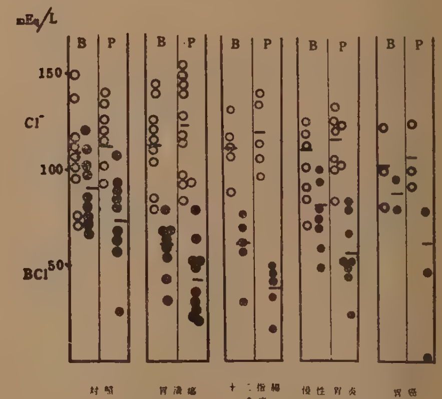


Fig. 50. 胃液電解質（2）総 Cl および中性 Cl

Polland (1928), Hollander (1932) らの動物実験，Hollander (1952), Hirschowitz(1957)らの臨床的研究をはじめとする諸家の発表があるが，分泌能の綜合的見地から追求したものはなく，多くは潰瘍症における変動に終始している．これを種々疾患別に刺激分泌前後について光焔分光分析法により測定比較すると，cation の中 Na^+ は例外なく刺激分泌液内において濃度低下を来たすが，K^+，Ca^{++} の動きは少なく，前者はきわめて徴々に増加，後者は低下傾向をとる．総 Cl^-

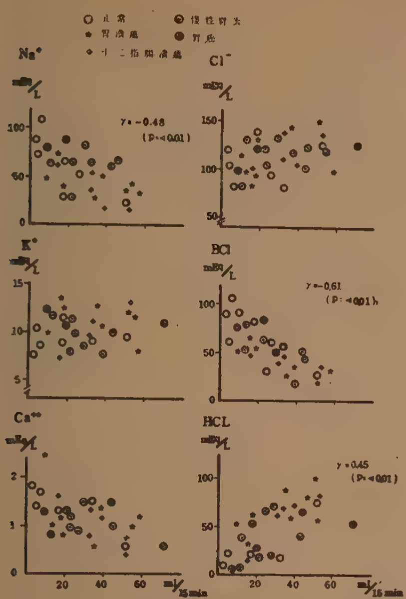


Fig. 51. 疾患別分泌率と，anion, cation, 塩酸濃度との関係（刺激分泌）

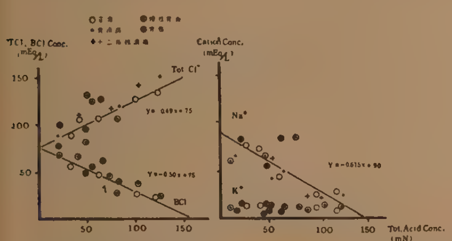


Fig. 52. 疾患別総 Cl および中性 Cl 濃度と酸度との関係（刺激分泌）　疾患別 cation 濃度と酸度との関係（刺激分泌）

は増加し，HCl との間に平行性を認める．中性 chloride (BCl) は Na^+ の消長に平行し，したがつて刺激分泌液では低下する．

胃液分泌率との間には Na^+ はほゞ逆相関（r：−0.48，P=<0.01）を示し，K^+ はほゞ平行する．総 Cl^- も分泌率と平行するが，BCl は逆相関を示して HCl 濃度が分泌率との間に示す順相関と平行し，Hollander, Gray らの見解に一致して NaCl が塩酸 Cl^- の供給源としての役割

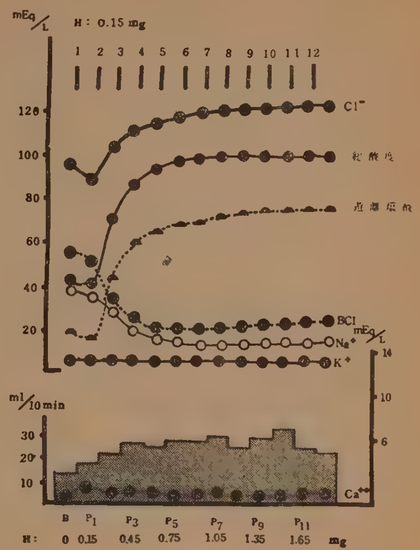


Fig. 53. histamine 重積法による電解質変動（高分泌群—胃潰瘍例）

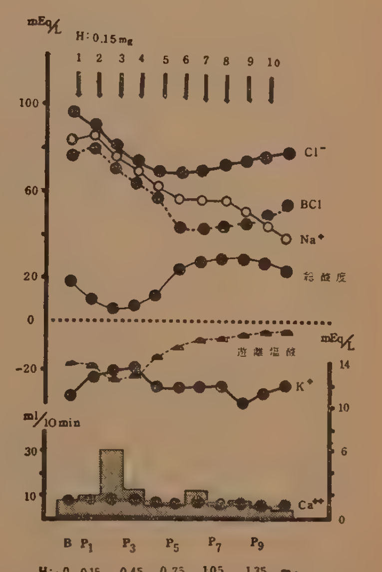


Fig. 54. histamine 重積法による電解質変動（低分泌群—萎縮性胃炎例）

を演ずることがこの面からも明らかにされる。総 Cl⁻ および BCl と酸度との間には図のごとき Hollander 同様臨床的にも対照の直線相関を認めるが，酸分泌の高い潰瘍症はほゞこの線の右上方に分布するが，低酸の胃炎・胃癌等は左側にこれと分れて分散する傾きを示す．また Na⁺ と酸度との間にもほゞ同様の関係を見ることが出来る．したがつて Hirschowitz (1957) が癌と潰瘍の鑑別診断に Cl⁻ 測定の意義を説く根拠は，酸分泌能の変化のみに注目すれば酸度の滴定よりもより精密測定が出来て意味があり，かゝる図上観察でさらに価値を高め得るとも考えられる．

これをH重積法によつてみるときは酸度と Cl⁻ の平行性はきわめて明瞭に認められ，酸度の高い十二指腸潰瘍等では Cl⁻ 濃度も高く，低い疾患群では低く保たれる．この点 Na⁺ は対蹠的に高酸群では平行低下するが，慢性胃炎等の低酸群では低下曲線がとかく乱れちがで，前述 Na⁺ と酸度との相関図上に見られた現象に一致する．これらの事実は Ins 重積法においても同様であるが，H負荷の方がよりきれいな平行線を示す．

VII. 17-Ketosteroid分泌の臨床(Fig. 55～59)

胃液内 corticoid および 17-Ketosteroid については期せずして Zicha (1960) もこれを報告しているが，H刺激前後の 17-KS 濃度を比較すると男子では 20～30才台，女子では 20才台の分泌がやゝ多く，疾患別に見ても胃癌を除きわずかにH刺激後分泌増加の傾向がみられ，胃潰瘍，慢性胃炎等胃粘膜変化の著明な例においてやゝ高く，

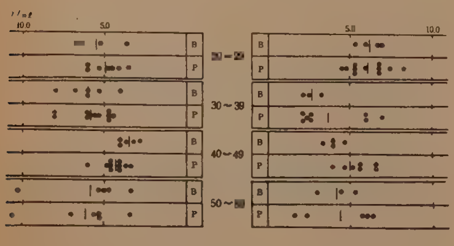


Fig. 55. 年令・性別胃液内17-KS 量

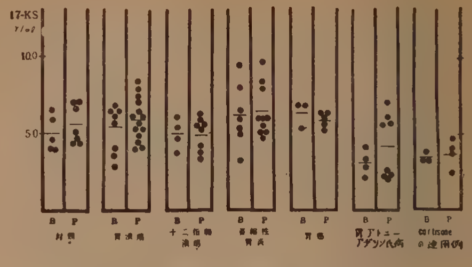


Fig. 56. 疾患別胃液内 17-KS 量

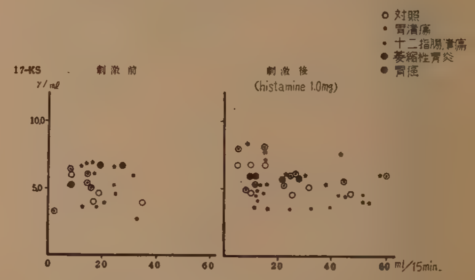


Fig. 57. 17-KS と胃液分泌率

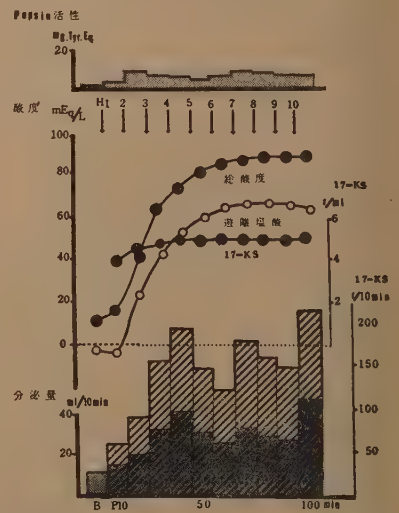


Fig. 58. histamine 重積法による胃液 17-KS

副腎皮質機能低下例では低値を示す．胃液分泌率上平行性を認めると共に，H重積法における濃度は酸度同様恒常性を示し，胃腺分泌の一成分と推

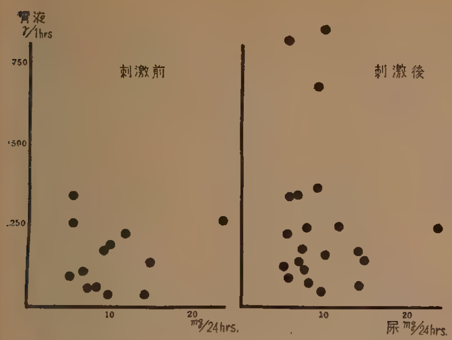


Fig. 59. 胃液および尿中 17-KS 量について

測される。胃液内絶対量測定が不可能なため，尿中 17-KS 排泄量との関係は明瞭でないが，副腎機能低下例での分泌低下は副腎依存性のものと推測され，特に興味ある知見として胃 atony 症での減少傾向が注目される。

VIII. 胃液蛋白成分の分泌ならびに分析に関する知見

Pekelharing (1902), Solomon (1905) 以来胃液蛋白の研究は Martin (1933), Komarov (1938), Glass(1949), Henning (1952) らの代表的業績によつてうけ継がれ，窒素測定の時代から結合成分の分析あるいは構成々分の均一性検討へと進められた。上述来の成分と異なり生物学活性体を含む複雑な組成分であるだけに，なお今後に残されるところも多いが明らかにし得たところ以下のごとくである。

1. 可視性粘液について

可視性粘液はこれを正確に採取することが困難なため，その定量を図る試みは少ない。Wolf (1948), Glass(1953)らは mucus の alkali 変性による Tyrosine (Tyr) 濃度測定定量法を講じたが事実上はかなりの困難が伴う。今回は可及的慎重に洗滌胃液の沈澱分画により分離した可視粘液についての容量比測定法と，それを Dische の TCA部分水解法を応用して，Tyr を測定する二つの定量法と同時にそれらの諸成分測定を可能ならしめた。

(1) 粘液量について (Fig. 60～64)

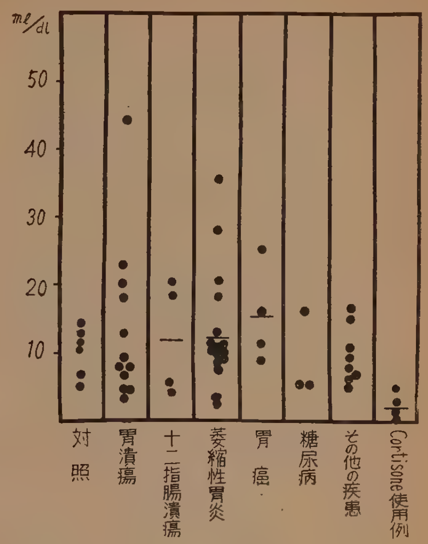


Fig. 60. 可視粘液量

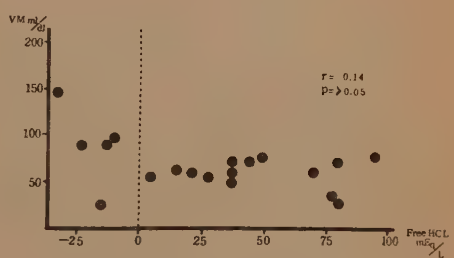


Fig. 61. 可視粘液量と酸度

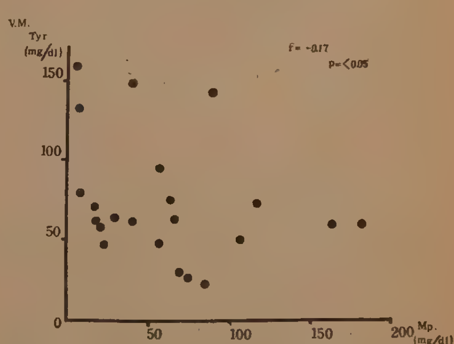


Fig. 62. 可視粘液 Tyrosine と胃液 Mucoprotein

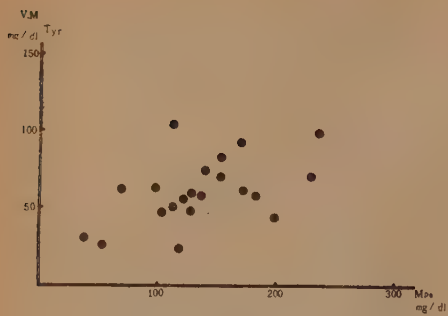


Fig. 63. 可視粘液 Tyrosine と胃液 Mucoproteose

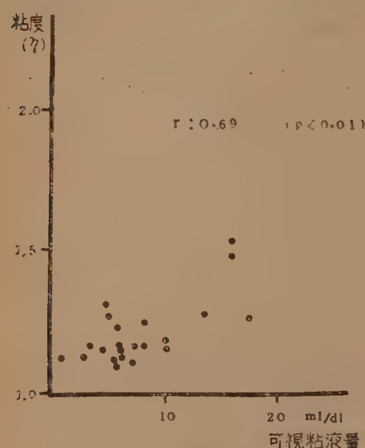


Fig. 64. 可視粘液量と粘度

胃液 100ml に対する粘液量の割合から推量対比するときは，萎縮性胃炎（肥厚性胃炎を含む），胃潰瘍では対照よりやゝ高く，注目されることは cortisone 連用例においては著明な低値を示すことであり， mucus 分泌に対する cortisone 作用と，これが cortisone 潰瘍形成への関連を思わせる点において興味を呼ぶ．酸度との間にみると特定相関はなく， Mp との間には逆相関を認め， Mps との間には有意ではないが順相関を窺うことができ，また可視粘液量と可溶性画分の粘度との間には有意な順相関がみられる．つまり Glass

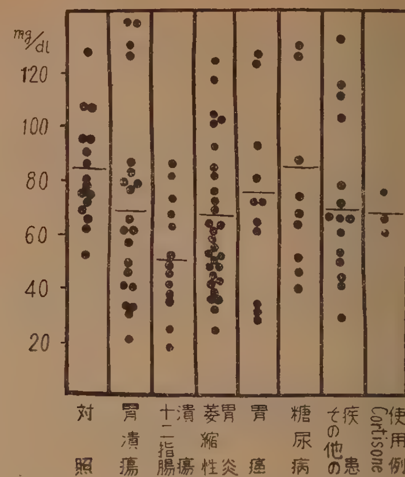


Fig. 65. 可視粘液の化学組成—tyrosine

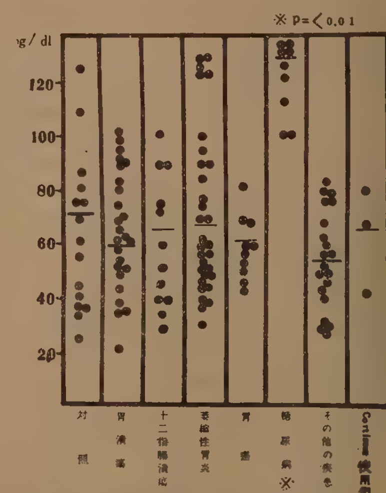


Fig. 66. 可視粘液の化学組成—hexose

らのとる見解に一致し， Mps が可視粘液に由来するとの可能性を支持する結果を得た．

（2） 粘液組成について（Fig. 65～69）

疾患別に組成の定量分析を試みると， Tyr 量には十二指腸潰瘍での軽度減少以外ほとんど疾患特異の差異を明らかにすることが出来ず，この点

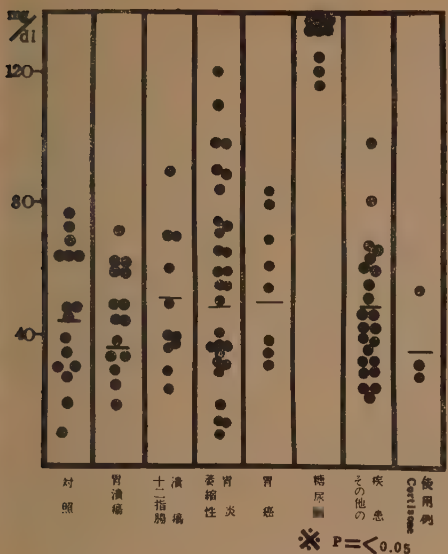


Fig. 67. 可視粘液の化学組成—hexosamine

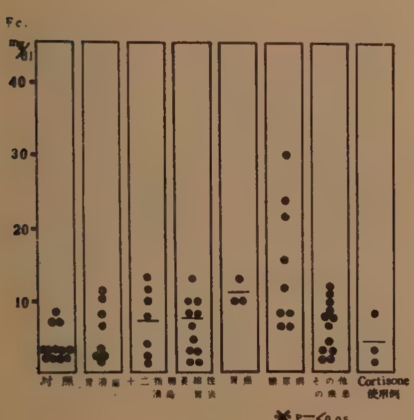


Fig. 68. 可視粘液の化学組成—fucose

濃度による粘液量の測定は可能と考えられる。

しかし hexose (Hxs) 量は萎縮性胃炎においてやゝ増量傾向を示すが，特に糖尿病胃液の粘液においては著明に増量し，同様のことは hexosamine (Hxm) および fucose についても認められ，他の疾患との間に特異な相違点として注目さ

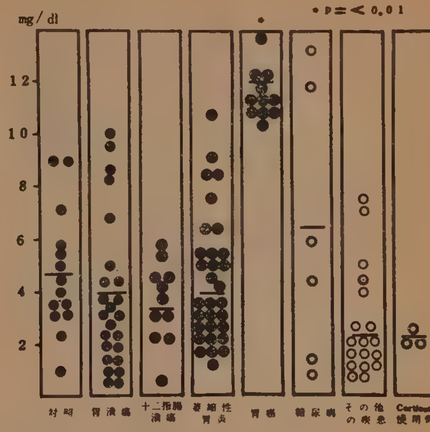


Fig. 69. 可視粘液の化学組成—sialic acid

れる．一方 sial 酸 (S A)については胃癌粘液における増量がきわめて特有の変化として興味をひく．

上皮性細胞分泌粘液の機能的意義はその粘滑性による庇護作用にあることは申すまでもなく，分泌腺を異にして fucose を特有成分とする fucomucin, sial 酸を含む sialomucin さらに sulphate mucopolysaccharide, ovomucoid 等に分類されつゝも，構成糖成分がそれぞれ質的に特有の特徴を備えるか，同一統合成分の中における量的差を示すにすぎないかについてはなお未詳である．これら病的胃液の分析値はむろん個有分泌mucin本来の姿をとらず，多く混入吸着成分によつて修飾されていることは論ずるまでもないが，しかしそれはそれなりにこれらの知見はそれぞれの病態と何らかの関係を有する特異変化と考えたい．

(3) 酸結合能および ammonia 量について (Fig. 70〜72)

Miller & Dunbar (1933) は，mucus はその等電点 (I E P) において maximum 粘度を示すことを見出したが，この特性を応用して，いわゆる acid, isoelectric および alkaline mucinateの混合する病的粘液の性格差を比較し，さ

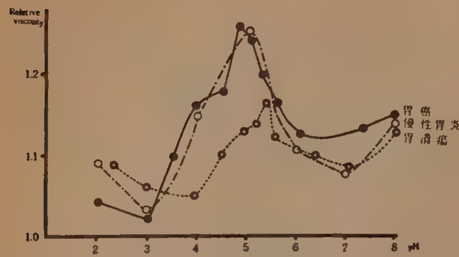


Fig. 70. pH修正による可視粘液の粘度変化

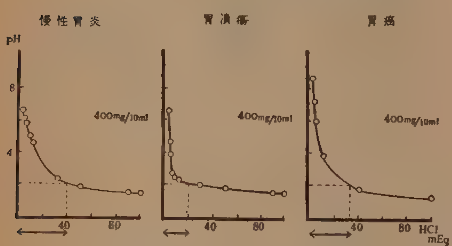


Fig. 71. 可視粘液の塩酸結合能

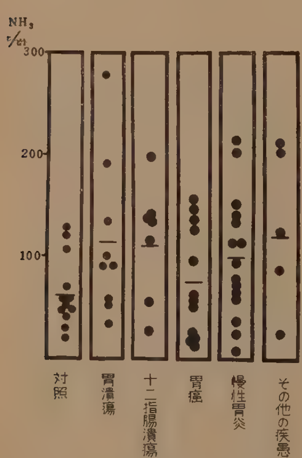


Fig. 72. 可視粘液内 ammonia

らに粘度上昇度よりする物理的庇護能および等電点調査と滴定法よりする粘液の酸結合化学的予備能を推定せんとした. pool した試料での実験であるが，この場合の胃癌および慢性胃炎の粘液は比較的高い粘度上昇を示し，その等電点はpH 4.8, 5.1とほゞ Millerの対照 mucusのそれに一致する. 胃潰瘍は上昇度きわめて低く，等電点は 5.3 を示し，この順序に物理学的庇護能低下が推測される. 一定酸度に到達するまでの規定塩酸所要量についても疾患差があり，mucus の胃壁保護能に関連してかゝる検索法には臨床応用価値が大きいと考える. また Seligson 法により mucus 内 ammonia を測定すると酸度の高い潰瘍症では対照に比較して高値を示す傾向がある. にわかに酸中和能に関連せしめることは出来ないにしても urea, urease の消長に関連して注目すべき点の一つと言えよう.

2. 可溶性画分内蛋白組成分析値について (Fgi. 73〜76)

Folin 法による総 Tyr量から蛋白濃度を推定すると明らかに胃癌では対照より高く，慢性胃炎,

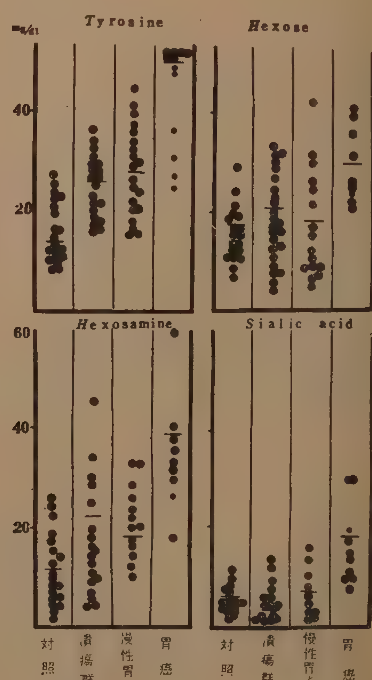


Fig. 73. 分析組成の疾患別変動

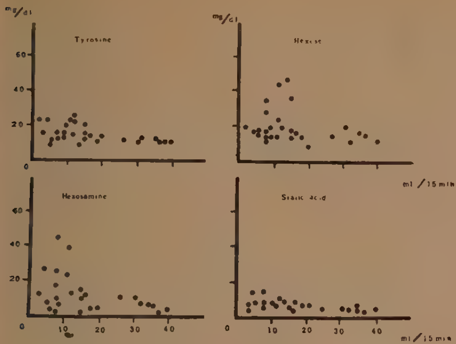


Fig. 74. 分析組成と胃液分泌率　正常例

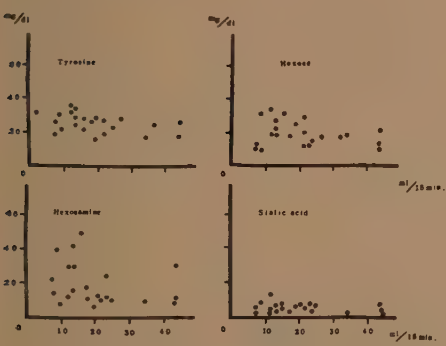


Fig. 75. 分析組成と胃液分泌率　潰瘍例

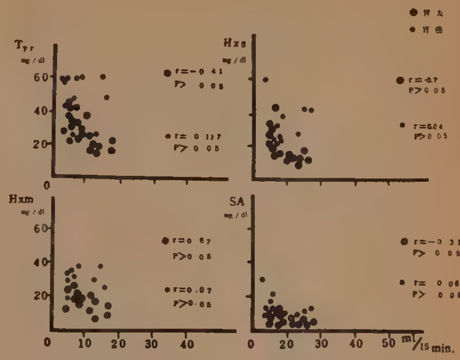


Fig. 76. 分析組成と胃液分泌率　胃炎・胃癌例

消化性潰瘍の順を示す。

Orcinol 法による蛋白結合糖成分 Elson-Morgan 法による Hxm および Svennerholm 法によるＳＡ濃度の疾患別消長も，傾向的には大体 Tryのそれに近い．すなわちこれまでの成績においては，これら組成濃度の増加は分泌量の少ない疾患にみられ，分泌因子というよりも組織変化に関連増量するであろうことを思わせる．しかし胃液分泌率の上からこれを観察するときは，Tyrは正常対照および潰瘍群では分泌率と大体平行し，分泌成分の一つを表わすとみれる．一方 Hxs, Hxm は低分泌率領域の特に組織変化の著明な胃癌・胃炎等で比較的高濃度にみられ，同時に分泌率に平行する部分も認められる．ＳＡは高分泌に伴い少しづゝ低下する傾向を示す．したがつて組織変化に由来増量するものを主とし，一部分泌成分の一組成となる両者の混在を考えしめるゆえ，かりにその疾患差が比較的大きくてもそれらの一つによつて診断的意義を論ずる事は不可能と言うべきであろう．

3.　腺性 mucoprotein (Mp) ならびに可溶性 mucoproteose (Mps) (Glass) について

Babkin (1950) は表層粘膜細胞分泌性の可視 mucusに対して，可溶性 mucin を一つの対立構成分と考えたが，後者については Komarov, Hollander, Glassらによつていわゆる可溶性蛋白画分としての分析が進められ，特に臨床的には Glass (1948—1961) の業績に負うところが大きい．すなわち Glass はこれより三分画，特に Mp と Mps の分類を提唱し，それぞれの分泌細胞起源を論じている．

(1)　MpおよびMps の疾患別消長 (Fgi. 77〜82)

Glass 分画法に従つて Ins 刺激に応ずる Mpおよび Mps の疾患別変化を観察すると，Mp は対照・潰瘍症等で著明に高い分泌曲線を描くが，萎縮性胃炎・胃癌・糖尿病等では低い分泌曲線が示される．

これを分泌率の上からみると，Mp は液量増加に伴い対象に応じて多少濃度増加を認め，その傾向が消化性潰瘍で最も著明である．Mps はむし

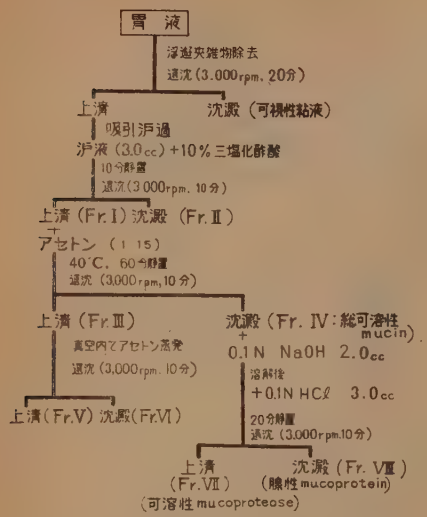


Fig. 77. 胃液分画法 Glass & Boyd (1949)

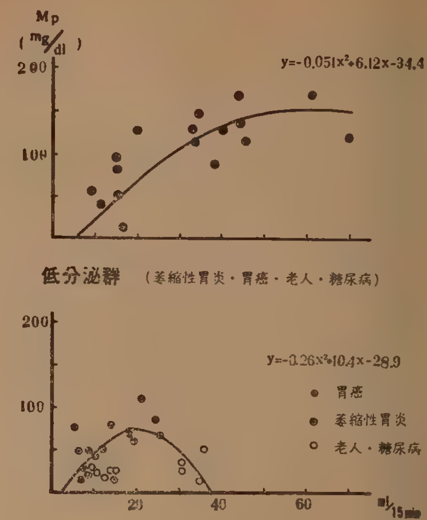


Fig. 79. Mp 濃度と胃液分泌率
正常ならびに高分泌群（対照と消化性潰瘍群）

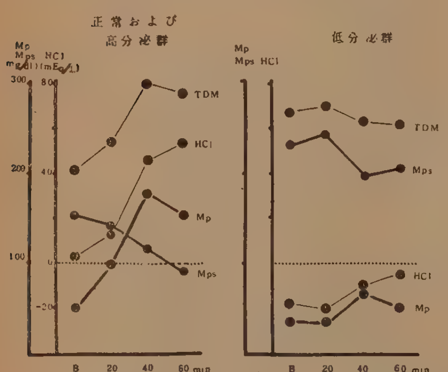


Fig. 78. Mucoprotein, Mucoproteose の分泌曲線

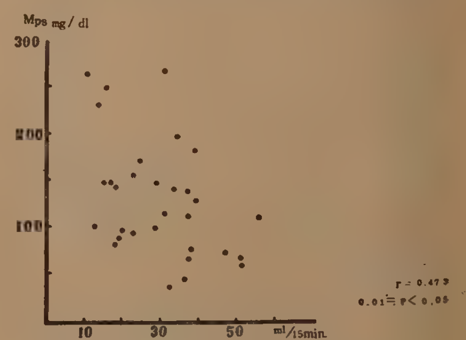


Fig. 80. Mps 濃度と胃液分泌率
正常ならびに高分泌群（対照と消化性潰瘍群）

ろ逆相関を示し，分泌反応に伴わない．

Hもしくは Ins 重積刺激法によるとその平行性は酸度のごとく一定しないが，過酸症例は明らかに対照より高位において平行し，低酸例は低位置を占める．Mps はこの点でも対蹠的態度に終始する．

(2) その他分泌成分との関係 (Fig. 83～86)

試みに Mp と塩酸および pepsin 分泌能との関係をみると，酸度との間には胃癌を除き密接な順相関を認める．Mps はむしろ逆相関関係にある．pepsin 活性との間には対照・潰瘍症では有意の関係を示すが，胃癌・慢性胃炎例ではこの場合も相関性を認めず注目される．こゝにおいてかかる分画測定法自体が出発試料の組成化，酸度に影響されるところがありはせぬかと考え，種々pH修正による収量比較および再現性の検討を行なつたが特定の差異傾向を認め得ない．これを抽出画

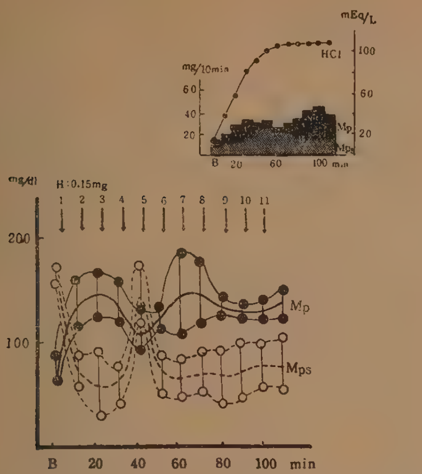


Fig. 81. histamine 重積負荷法によるMp・Mps変動
十二指腸潰瘍

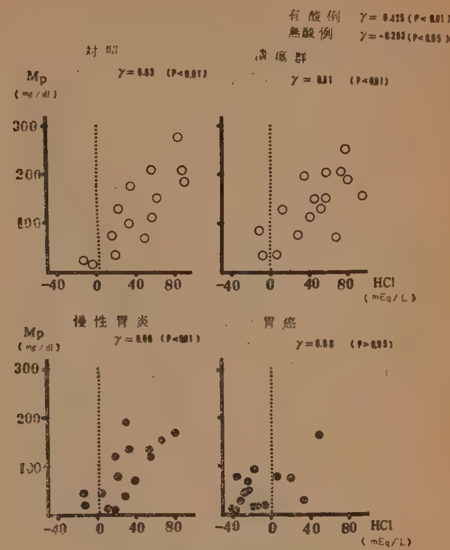


Fig. 83. Mucoprotein (Glass) と酸度

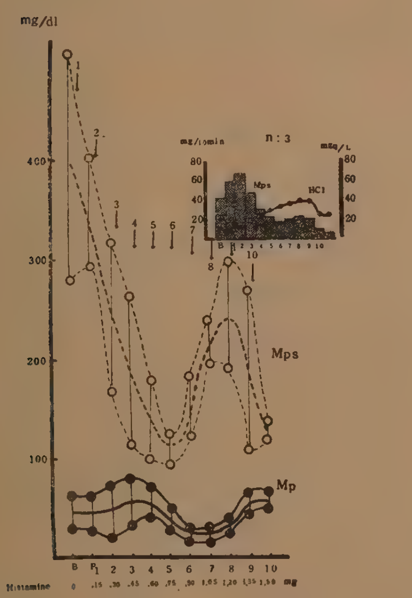


Fig. 82. histamine 重積負荷法による Mp・Mps変動
萎縮性胃炎

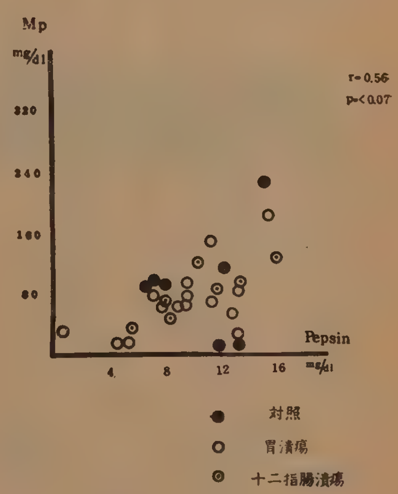


Fig. 84. Mp 濃度と pepsin 活性（対照・潰瘍群）

分の電気泳動的均一性の上で検討すると対照 Mp は中性緩衝液内ではほゞ均一の単一峰，酸性泳動においては二峰形成を示すが，無酸•低酸胃液からは易動度のおくれる不均一峰が得られ，両者の間における差異が明らかにされる．すなわちpepsin 活性との相関欠如等はこの面に関係するものと思

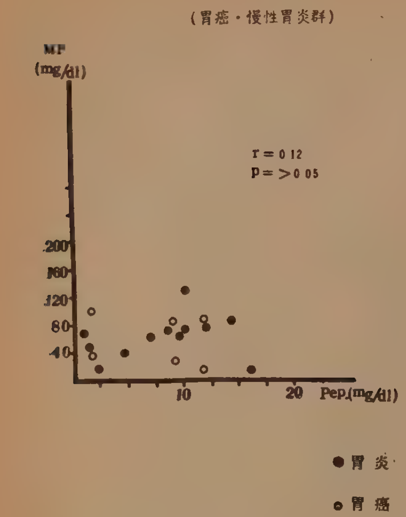


Fig. 85. Mp 濃度と pepsin 活性

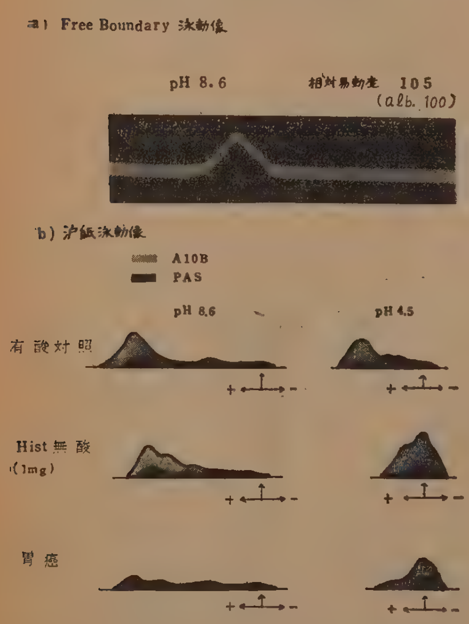


Fig. 86. Mucoprotein (Glass) の電気泳動

われる.

4.　polarograph蛋白波について(Fig. 87～90)

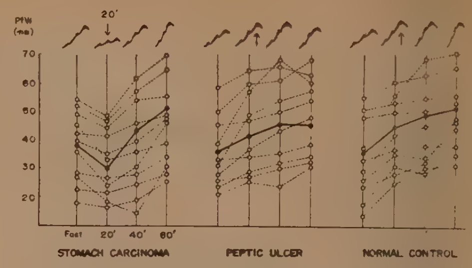


Fig. 87. Change of PfW-activities in post-insulin G.J.

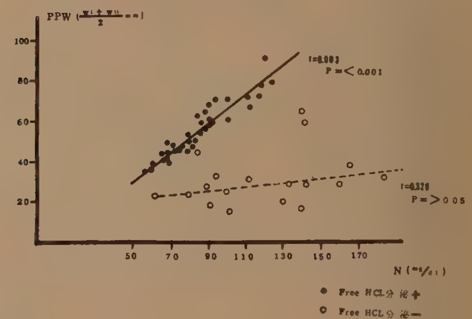
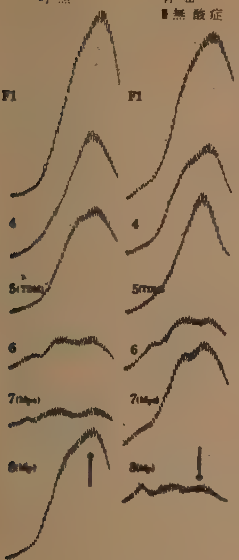


Fig. 88. 胃液P波高と総N量

Brdička (1937), Waldschmidt-Leitz (1939) によつて臨床分野に導入された血清 polarograph 蛋白波上の知見を胃液に応用することを試みた．スルホサリチル酸濾液波の消長は試料毎にまちまちであるが，分泌変動に関連しては胃癌ではしばしば Ins 試験における20分目前後の試料内活性に一時的低下が認められ，これは大体総窒素量に平行する．この傾向曲線を「polarograph 癌曲線」と提唱した．酸度別にこの場合の polaro 活性とN値を対比すると癌を主とする無酸群と対照有酸群とでは分散が異なると共に，癌ではN量が多いにかゝわらず，polaro 波はむしろ低く，有酸群においてのみ有意の相関がみられる．このことは酸度と polaro 活性の相関関係からも裏づけられる．したがつて対照では Ins 刺激により酸分泌に伴うN含量の比較的少ない polaro 活性物質の分泌がみられる一方，癌ではその分泌低下が



	対照	胃癌 無酸症
F1	(mg/dl)	(mg/dl)
Nitrogen	100.2	102.2
Tyrosine	0.8	1.4
F4		
N	8.5	7.8
T	0.1	0.2
F5 (TDM)		
N	83.3	100.2
T	0.6	1.0
F6		
N	1.4	5.8
T	0.01	0.00
F7 (Mps)		
N	1.4	18.3
T	0.04	0.2
F8 (Mp)		
N	5.0	0
T	0.1	0.02

Eig. 89. Glass-Boyd 分画内P活性

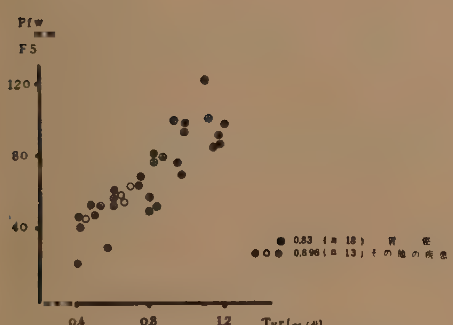


Fig. 90. Glass-Boyd 分画 TCA(SSA)-acetone 上清(F_5)　P活性と tyrosine 濃度

あることを思わせる．そこにおいて Glass 分画内における polaro 活性を追求すると対照ではよく Mp分画に活性を認めるが，無酸性試料ではむしろ Mps の活性が大きく，また両者を通じ，スルホサリチル酸—アセトン上清すなわち仮称 F_5 画分内に活性が移行することを知つた．

この分画と PfW との相関は有意であり無酸，低酸，胃癌の PfW polaro 曲線は F_5 濃度とよく平行する．したがつて胃液 polaro 蛋白波には少なくとも三種以上の形成因子が関与し，それらの総合において polaro 曲線が描かれるものと考えられる．したがつて今日までのところ分析上の応用価値はともかくとして，臨床診断への応用意義はなお検討を要する．

5.　電気泳動 (Ep) 像について (Fig. 91〜93)

一方胃液蛋白電気泳動法の臨床研究は Pugh, Glass & Wolf (1952), Henning (1952), Mack (1953) らによつて導かれたが，1955年来教室においても Carbo-wax 1500による透析濃縮あるいは凍結乾燥試料を用いて veronal, acetate および borate buffer 内泳動像を追求した．

諸家報告のごとくそれぞれに数コの分離峰を得るが，基礎ならびに分泌試料間の差は主として陽極側峰の相対的増加によつて示される．これは各泳動像を通じ，先述 Mpに合致することを確かめ

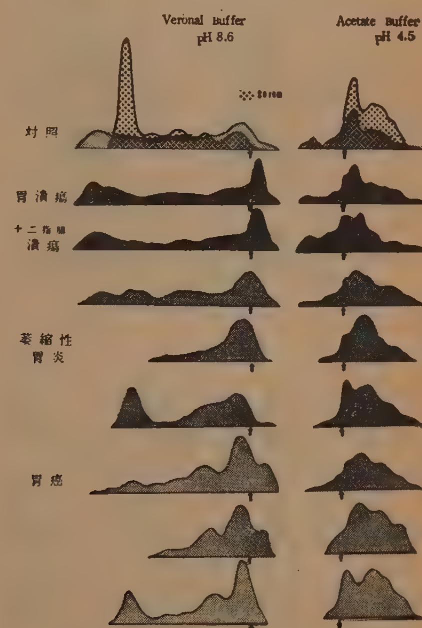


Fig. 91. 胃液電気泳動像の種々相(1)

得た。しかし診断別にまた個体別にその泳動像は多種多様を極め，Glass の述べるごとき特定疾患に特有の pattern を規定し難い。

この場合も Glass 分画のそれぞれについて泳動像の上から検討すると，Mp, Mps については先述のごとくであるが，病的試料においては特に F_5, F_6 組成像が多様の変化を示す。

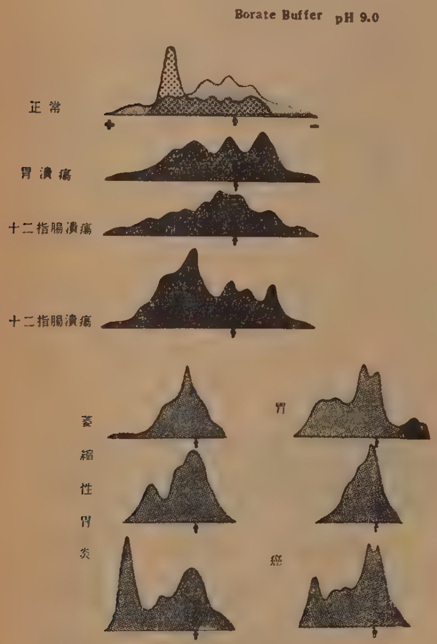


Fig. 92. 胃液電気泳動像の種々相(2)

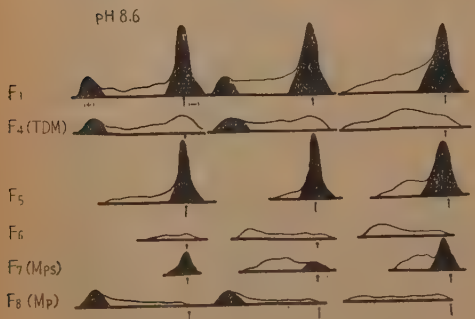


Fig. 93. Glass-Boyd 分画の Ep 像

（附）Glass-Boyd 分画法の批判（Fig. 94～96）

こゝにおいて再び目を Glass 分画内化学組成変動に向けると，胃癌のさいには特に F_5 内 Hxs, Hxm, SA 濃度およびそれらのいずれとも関係の深いＤＰＡ反応が高く，UV-吸収上も2750Å附近の Glass 分画の吸収極大は癌試料内 F_5 で特に

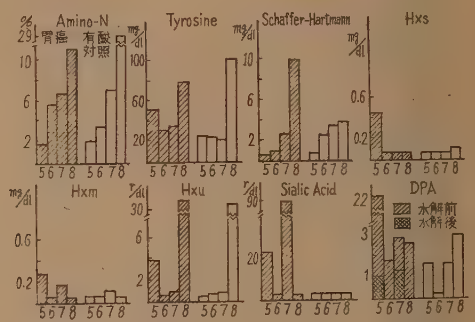


Fig. 94. 疾患別 Glass-Boyd 分画内化学組成

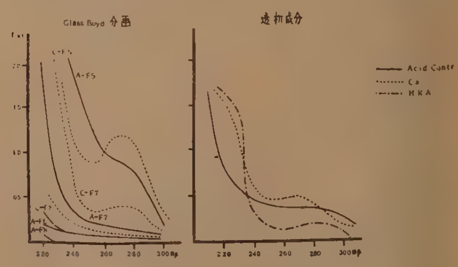


Fig. 95. ＵＶ吸収曲線

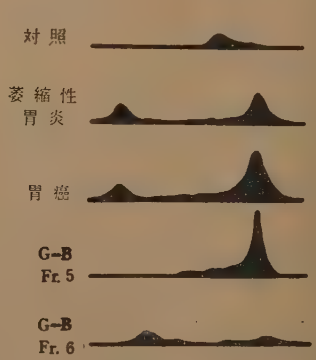


Fig. 96. 各動胃液透析成分の泳動像（⊕←）

高い．しかも本分画は透析性物質の中からも回収されることが，その再泳動像で確認され，糖質の比較的多い組織変化と関連ある低級分子と推定される．いずれにもあれ分泌変化に随伴する特に胃癌の診断的意義を有する組成は，本分画内にあると考えられる．

6.　胃液蛋白成分の分画分析

かゝる化学的分画法に対して，私どもは凍結乾燥試料を用いて電気泳動法およびchromatograph法による分画組成上の疾患差を求め，あわせて生理学活性体の推移を平行調査した．

(1)連続的濾紙電気泳動分画法

(i)　化学的組成について（Fig. 97）

連続的濾紙電気泳動法による流出試料内の主要化学組成差は図に見るごとく，対照では Anodal, Cathodal Components 内に集約単離されるが，無酸症については陽極側の測定値がそれぞれ交錯しつゝ中間帯に移る特色を示し，胃癌においては

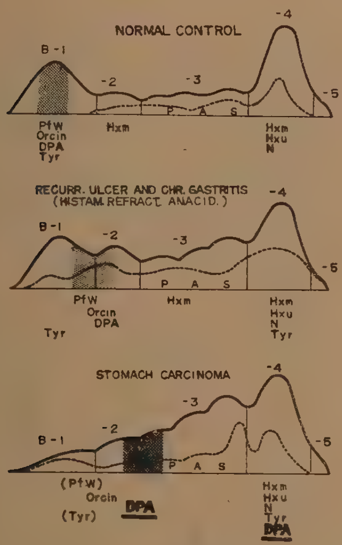


Fig. 97. Change of main chemical components of G.J. fraction separated by paper-curtain electrophoresis.
Veron. Buff. (pH 8.6, $\mu = 0.03$) 225V, 7.5～8.25 mA, 28hrs.

その傾向は一層顕著であると共に原点附近に残存する成分の増加が注目される．

(ii)　生物学的活性因子の推移

かゝる変化に伴う生物学活性の推移をみると，

①　pepsin 活性（Fig. 98～100）

pepsin 活性は B_1 峰のさらに Anodal 域と B_2 附近に分離証明され活性度は明らかに正常対照で高く，無酸試料では低い．胃癌試料は pool したものを用いたためと考えられるが，この場合はむしろ無酸症よりも高い結果を示す．

陽極側分画組成の減少と pepsin 活性の低下との間には平行性があり，B_1 峰附近の分画と何らかの関係において主活性の分泌が営まれると言えよう．B_2 峰附近の活性分離は pool した試料内に十二指腸液の混入をみたものか，胃液 cathepsin の存在と関係するものか明らかでないが，先述した Taylor の知見を追試した結果をあわせ考えると，pepsin活性の不均一性として興味ある現象である．

因みに市販 pepsin を種々の胃液に添加して泳動する時は，原胃液の pattern よりも B_1 峰の

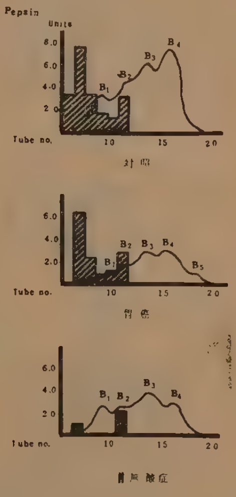


Fig. 98. 連続的濾紙電気泳動分画内 pepsin 活性

易動度がやゝ速くなり，pepsin自体の占める位置と中間の性格を示すが，胃液と pepsin との交叉泳動を行なうと胃液の種類を問わず最も陽極側の B_1 分画と，pepsin 間に交叉現象を認め，B_1 分画すなわちその中から分泌性 Mpの単離される分画は，pepsin との間に密接な関係を有することが明らかにされ，Martin (1933), Komarov(1942)

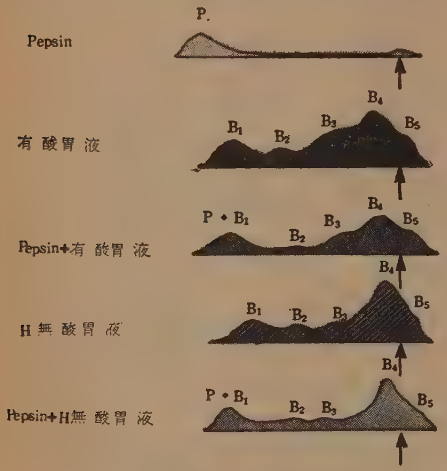


Fig. 99. pepsin 胃液添加実験

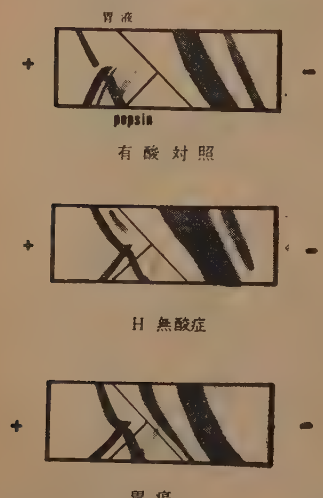


Fig. 100. pepsin 胃液の交叉泳動像

らの推論を支持する結果を得た。

② 血液型質 (Fig. 101)

AおよびB分泌型対照ならびに患者胃液の凍結乾燥試料につき，Birmingham 大学 Prof. Stacey より提供をうけた Dr. Morgan の精製せる標準血液型質を基準に凝集阻止価の一定をはかつた抗血清を使用し，凝集阻止法により型活性の分画内推移を追求した。

胃癌試料は対照よりも少し高い凝集阻止価を示したが，分画試料を収量の都合上易動度に応じ陽極側よりF，MおよびSと三分画する時は，対照ではA，B両型活性共F分画はMよりも10倍稀釈列において一段階高い活性を示したが，H無酸，胃癌胃液ではむしろF分画よりも易動度の遅いMおよびS分画内活性の方が高い。これら活性の推移は Hxs の量的変化に一致する。

③ 癌毒性作用因子 (Fig. 102)

その代表的作用物質をＫＩＫ催貧血因子と To-

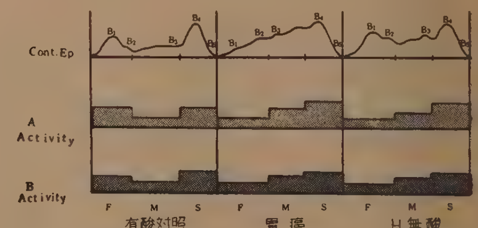


Fig. 101. 連続的濾紙電気泳動分画内血液型質の分布

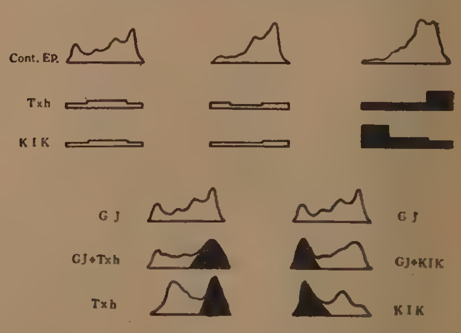


Fig. 102. 連続的濾紙電気泳動分画内癌毒性作用因子の分布

xohormone (Txh) にとり，分画内推移を検討した。むしろ両作用は胃癌試料にのみ見出されると共に，ＫＩＫ作用因子は陽極側分画に，Txhは陰極側分画に截然と分離される．これをそれぞれの粗抽出物質について同様に処理した pattern からみても，またそれらを胃液に加えたさいの pattern 変化からみてもそれぞれの作用物質の所在が裏づけられる．

これらの事実は胃癌胃液のＦ，Ｓ分画の化学組成にみられた変化に関連があることを推測せしめる．

(2) cation交換樹脂 chromatograph 分画法

まず amino 酸の鮮鋭な分離を目途して強酸性 Sulfon 型 Dowex-50 (100～ 200mesh) 使用，pH 1.6～10.0に至る間の緩衝液により溶出分画した。

(i) 化学的組成差について(Fig.103～105)

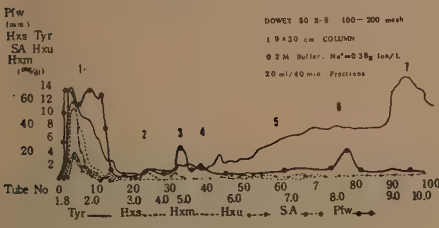


Fig. 103. cation 交換樹脂 chromatographyによる分画内組成の分布　有酸対照

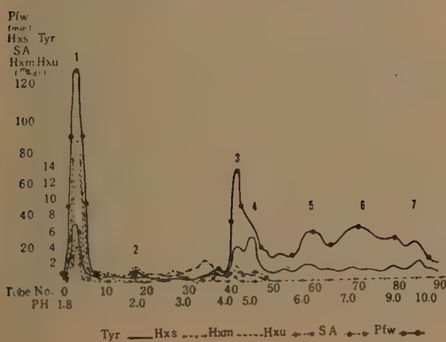


Fig. 104. cation 交換樹脂 chromatography による分画内組成の分布　胃癌

Tyr 値を基準にしてこれをみる時は対照は7コの分画に大別され，広く alkali側まで分離抽出されるが，Hxs, Hxm, SA 等糖成分はほとんど pH 2.0以下の P-I 内に溶出される．

胃癌胃液と対照間にみられる相違点は P-I 内 Hxs の Tyr に対する比が高い点にあり，また P-III (pH 4.5～ 5.1) 内 Hxs の増量と P-V での減少が注目される．

polaro 活性は対照では P-I で高く二峰を形成するが，癌胃液においては単峰を形成する．

H無酸胃液は対照よりも胃癌胃液の pattern に近い．しかしなお仔細に観察すると P-I 内 Hxm およびＳＡの増加は胃癌で著明な特徴的変

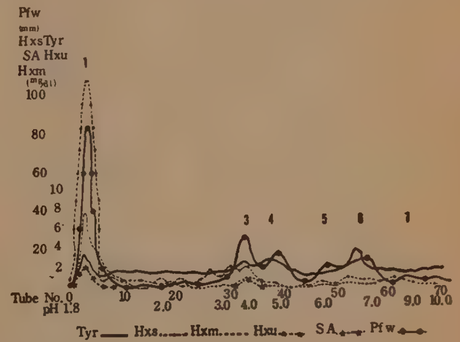


Fig. 105. cation 交換樹脂 chromatography による分画内組成の分布　無酸症

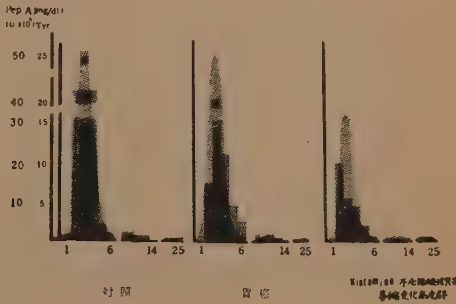


Fig. 106. cation 交換樹脂 chromatography による胃液蛋白分画内 pepsin 活性

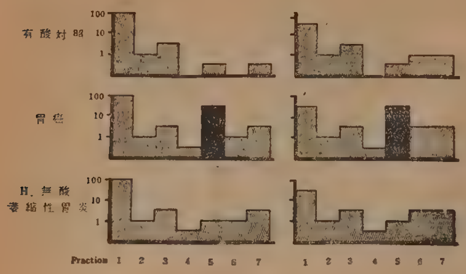


Fig. 107. cation 交換樹脂 chromatography による胃液蛋白分画内血液型質の分布

化とみられ，これは P-III 内にも見出される．

かゝる変化を生物学活性物質と対比した．

(ii) 生物学活性因子の推移

① pepsin 活性（Fig. 106）

その活性の大部分は P-I に一致して見出され，対照ではH無酸との間に著しい活性差を示すと共にわずかに P-II 分画へと活性のすそをひろげるが，H無酸試料にはこれを認めない．胃癌については活性は対照より弱いが，Ep 分画同様H無酸よりも高い活性を認め得る．

② 血液型質（Fig. 107）

Ep 分画同様7分画試料内血液型活性を追求すると，A，B両型を通じ主として P-I 内に活性を認めてその阻止価は 100倍に及ぶ．これに次いで P-III 内に10倍前後の阻止活性を検出し得る．対照ではA，B両型とも Hxs の分布によく一致し，Hxs の検出されない P-IV には活性を欠くが，癌，H無酸試料では，P-IV にも Hxs を認め同時に型活性を認める．しかし胃癌胃液では必ずしも Hxs濃度の分布には一致せず，明らかに対照より Hxs 量の高い P-I でも阻止価は等しい．また癌では P-V 内活性が特に高く，P-I とほとんど同じ 100倍前後の阻止価を示す点が注目される．これは対照に関する限り Richmond (1957) が Amberlite IRC-50 により，溶出分画内 Hxs 量との平行性を見出した報告に一致するが，胃癌

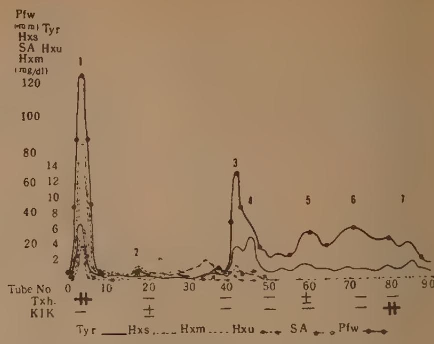


Fig. 108. cation 交換樹脂 chromatography による胃液蛋白分画内癌毒性作用因子の分布

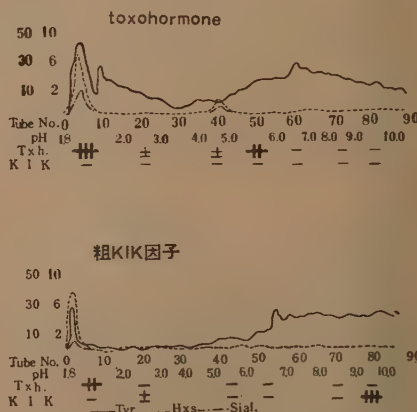


Fig. 109. 粗ＫＩＫ因子および toxohormone の同一 chromatography と分画内活性推移

の場合には型質と無関係な Hxs 含有成分の増量あるいは混入が考えられ，Hxs の総体的に低い P-V 内活性の増強をみるに至つたものであろう．この点は出血との関係を考慮して非分泌型試料に血球を添加した実験においても否定され，かかる P-V 内高活性の出現はおそらく胃癌胃液における型活性物質の一部質的変化に関係があるものと推測される．

③ 癌毒性作用因子（Fig. 108～109）

単離分画内ＫＩＫ催貧血作用は主として P-VII 附近に見出され，Txh 作用は P-I 内に検出され

る；この事実は Ep 分画法によるこれらの二因子の分離出現に一致するが，念のため粗ＫＩＫ因子ならびに粗抽出 Txhを同一条件下に単離すると，特に前者はその chromatogram が類似すると同時に，本実験結果に一致した活性の分離態度を認める．

Txh についても同様 P-I 分画内への溶出が認められ，これら両者は前述組成変化と一連の関係下に胃癌胃液内に含まれるものと解される．

7. 免疫拡散沈降反応 (G.D.P.) (Ouchterlony) について (Fig. 110～116)

以上の諸分析法による結果は胃液蛋白質が血清蛋白質と異なり，特に病的状態においては変動多岐にわたる錯雑とした結果を示し，特定病巣，特に分泌変化の特性を抽出することの困難を教えるものである．

この点蛋白質の特異抗原性に基づいた免疫化学的手技の応用は，その組成の分析同定にきわめて優れていることは申すまでもない．

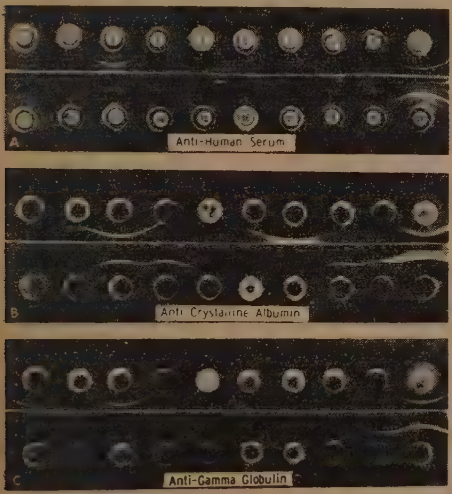


Fig. 110. 各種抗血清に対する胃液 G.D.P. 反応
gel diffusion test of gastric juice

診断名	症例	胃液内血清蛋白陽性例			陰性例
		(卄)	(＋)	合計	
		(%)	(%)	(%)	(%)
胃癌	26	10 (38.5)	10 (38.5)	20 (77.0)	6 (23.0)
慢性胃炎	31	13 (42.0)	7 (22.5)	20 (64.5)	11 (35.5)
胃潰瘍	20	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	17 (85.0)
十二指腸潰瘍	34	1 (2.9)	6 (17.6)	7 (20.5)	27 (79.5)
その他	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17 (100)

Fig. 111. 疾患別胃液内血清検出率 (Ouchterlony法)

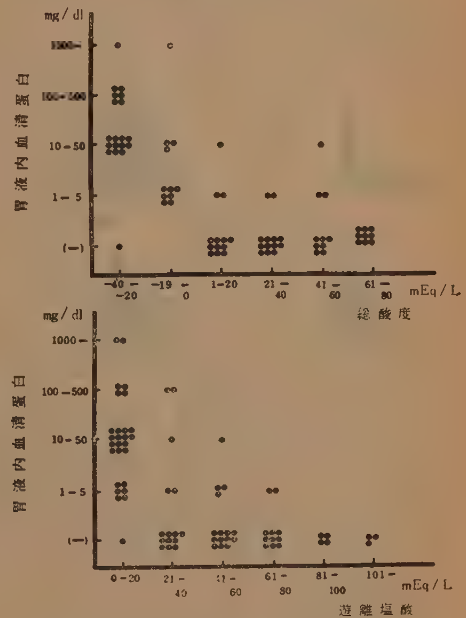


Fig. 112. 血清漏出度と胃液酸度

分泌刺激前後の胃液をたゞちに中和し，透析，凍結乾燥末とした 2.5%溶液を抗原とし，plastic box 内で人血清，血清 alb および γ-glob に対する抗血清と寒天拡散沈降反応 (G.D.P.) を行なうと，それぞれに沈降線の出現が認められ，その出現頻度は胃癌77%，慢性胃炎64.5%の高度に及ぶ．対照は一応全例陰性であるところから，少

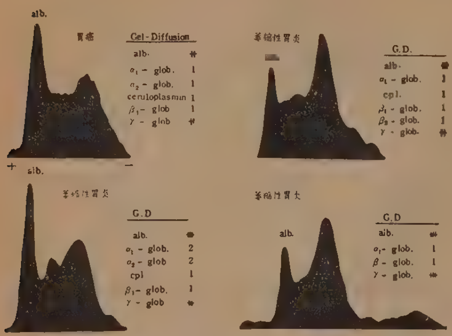


Fig. 113. 濾紙電気泳動像（Glass 法）と血清漏出陽性例の比較

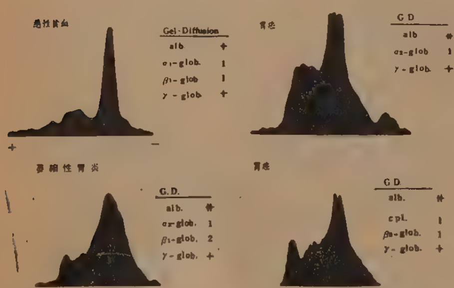


Fig. 114. 濾紙電気泳動像（Glass 法）と血清漏出陽性例の比較

なくとも病的変化推定の上に血清混入の意義は大と考えられる．これを抗 alb 血清との沈降反応上出現濃度を推定すると最高１ｇ％に及ぶ．これを胃液分泌量および酸度との関係からみると，それぞれに相関を推定し得る．

Glass 法による電気泳動像と寒天拡散法による成績を対比すると，その感度において後者が遥かに優れ，Glass が血清蛋白混在時に特異的とする "compressed pattern with sharp albumin peak" の出現は，その高度なときに限られ，濾紙電気像のみによつて血清蛋白混入を判断することは不可能である．

さらに潜血反応との関係は胃癌の約半数は両者の間に平行性を認めるが，慢性胃炎例においては

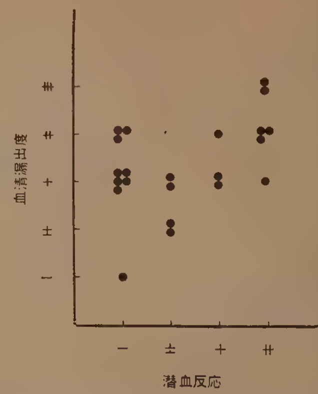


Fig. 115. 胃液潜血反応と血清漏出度（胃癌）

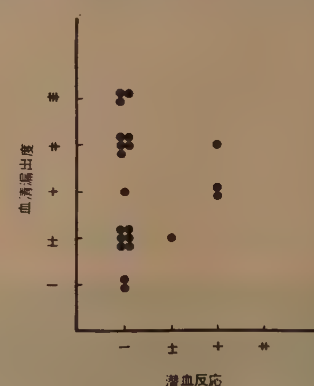


Fig. 116. 胃液潜血反応と血清漏出度（慢性胃炎）

全く関連なく，このことは胃液内血清蛋白出現機序の相違を示すものと推測される．

8. 免疫電気泳動像について

さらに前述の胃液試料を buffered agar を用いて電気泳動するときは，条件規正下においてよく分離可能である．

(1) 抗人血清山羊血清に対する反応（Fig. 117～118）

抗人血清に対する免疫電気泳動像では，胃液試料の血清混入の程度に応じて沈降線出現度が平行し，軽度の場合は痕跡程度に alb, γ-glob が検出されるが，中等度以上では β-glob, orosomucoid が加わり，高度に及ぶとこれら沈降線の増強に加

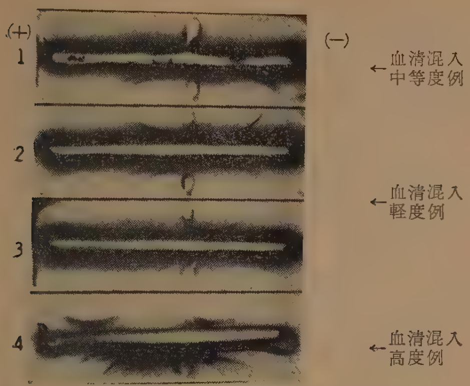


Fig. 117. 胃液免疫泳動像　染色標本
（抗人血清山羊血清に対する反応）



Fig. 118. 胃液免疫泳動像
（抗人血清山羊血清に対する胃癌・萎縮性胃炎胃液の反応）

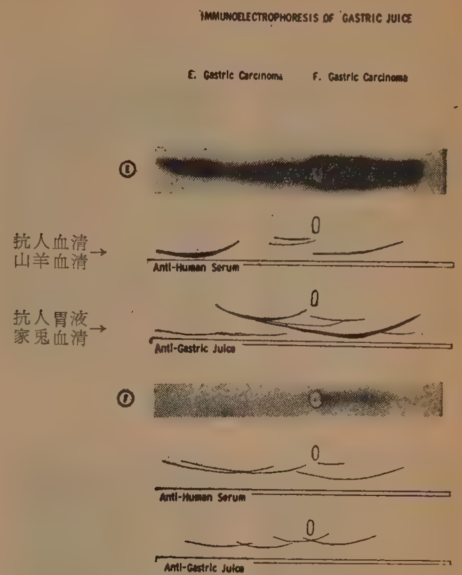


Fig. 119. 胃液免疫泳動像
（抗人胃液家兎血清に対する反応—胃癌例）

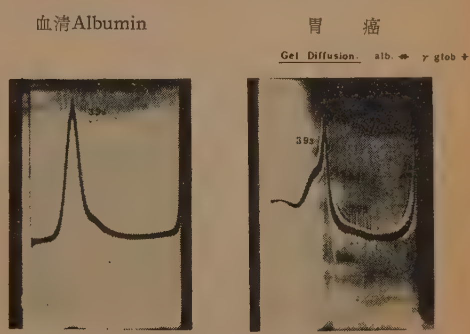


Fig. 120. 胃液超遠沈像（59.780r.p.m. 64min.）

えて α_2-glob, ceruloplasmin, transferrin 等計6～8本の沈降線の出現をみるに至る．

かゝる胃液内血清蛋白の消長は萎縮胃粘膜，腫瘍，あるいは潰瘍部よりの浸出・漏出あるいは出血によるものと推測されるが，その消長には酸分泌能および消化酵素活性が密接に関係することも推測に難くない．

(2) 抗人胃液家兎血清に対する反応 (Fig. 119)

人血清を以て吸収した抗人胃液血清は胃液試料との間に1～7本の沈降線を表わし，胃癌，萎縮性胃炎での出現率が大きい．染色 agar との対比によると胃液特異蛋白の主要分画は血清 β-および γ-glob の中間易動度を示し，潰瘍ではその沈降線は鮮鋭で非相称的であるが，胃癌，萎縮性胃炎の場合は淡くかつ相称的沈降線を形成する．この両者の起源は明らかでないが，Ouchterlony法上明らかに抗原性が相違し，しかも同一試料内に共存することのきわめて少ない点から，その疾患

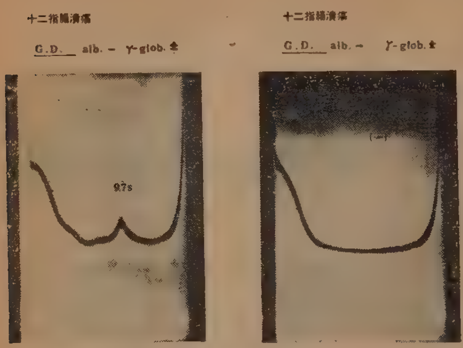


Fig. 121. 胃液超遠沈像（59.780r.p.m. 64min.）

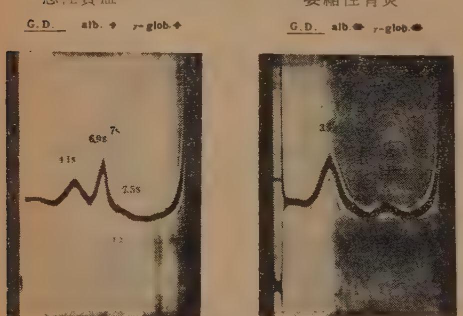


Fig. 122. 胃液超遠沈像（59.780r.p.m. 64min.）

特異像は追求の必要があると考える．

9. 超遠沈分析像について（Fig. 120～122）

これらの試料を 0.2M食塩水 2.5%溶液とし，59,780r.p.m. で毎16分5回80分間にわたり，超遠沈像を観察した．胃癌，萎縮性胃炎および悪性貧血の8例ではしばしば血清 alb およびこれと別個の分離峰が出現するが，潰瘍7例については沈降反応陽性例に 9.7S附近の小峰形成を認めるのみで，大部分は分離峰を形成せずその組成比は比較的低分子蛋白体より成ると推定される．

IX. 胃液内血清蛋白混在の問題―その臨床的意義と胃液個有分泌成分測定に対する影響

胃液蛋白の免疫学的分析の結果は，病的胃液には意外に多くの血清蛋白混入の事実を知らしめ，それが胃液個有蛋白の検出に妨げとなるばかりでなく，各種分析値の変動によつて診断的意義を論ずるにあたつては本質的な問題であることを覚えしめる．またかゝる事実が病態別に如何なる頻度，ならびに程度を示すかをさらに明らかにする必要がある．

1. I131-alb による血清蛋白胃液内排出について

1. 甲状腺飽和
2. 胃管挿入―胃内清浄
3. a. I^{131}-Albumin（RISA）50μc 静注
   b. Histamine 1mg筋注
4. 胃液採取：Phosphate Buffer, pH 72 μ=0.1 を注入し，直接中和を講じつつ連続吸引
5. 放射能測定

毎20分 pool胃液

20% TCA
5% PTC

沈澱 ‖ 蛋白結合 I^{131}（PBI^{131}）

上清 — 10%$AgNO_3$ — 沈澱 ‖ 遊離I^{131}（FreeI^{131}）; 上清

総 I^{131}

Fig. 123. I^{131}-alb. 漏出実験 実験方法

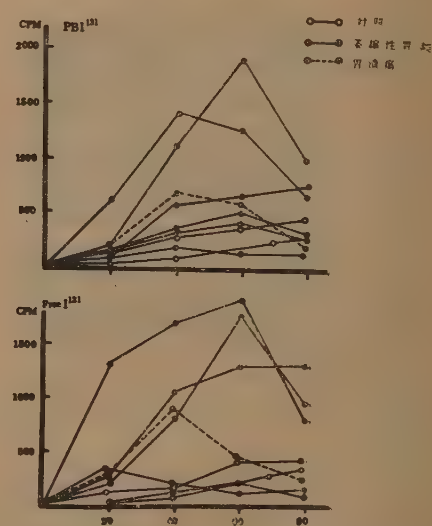


Fig. 124. 疾患別I^{131}-Albumin 胃液内排出測定(1)

予め沃度投与により甲状腺飽和を施した状態で胃内を清浄にし，phosphate buffer (pH 7.2, μ= 0.1) を注入して直接中和法を講じつゝ胃液を連続吸引し，I¹³¹- alb (RISA) 50μc 静注後の胃液試料について放射能測定を図つた．すなわち Wetterfors ら (1960) に従いトリクロール酢酸（TCA）ならびに燐タングステン酸処理による沈澱より蛋白結合 I¹³¹ (PBI¹³¹) を測定し，上清の硝酸銀液沈澱について遊離 I¹³¹ を測定，胃液量によつて補正して総排出量を求めた．同時に循環血漿量，尿中排出率を求めて turn over rate ならびに thyroid uptake を参考とした．

(1) histamine 刺激分泌液内 I¹³¹-alb排出率について (Fig. 124〜125)

H 1 mg刺激後胃液内蛋白結合ならびに遊離 I¹³¹ 放射能はいずれも次第に増加を来たし，40〜60分目に最高値を示してその後次第に低下する．対照においても微量に検出されるが過形成性萎縮性胃炎における排出活性の peak は1500cpm を越える高度に及び，胃潰瘍でも 500cpm 程度の peak が認められる．総排出放射能としてみた場合の傾

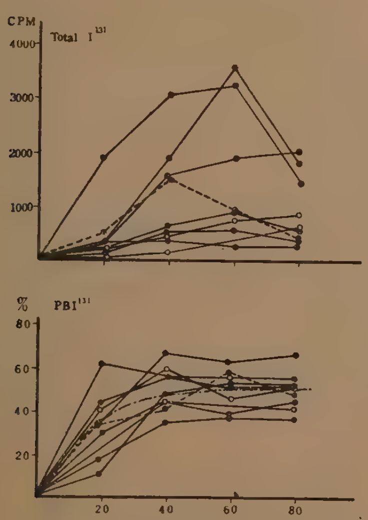


Fig. 125. 疾患別 I¹³¹-Albumin 胃液内排出測定(2)

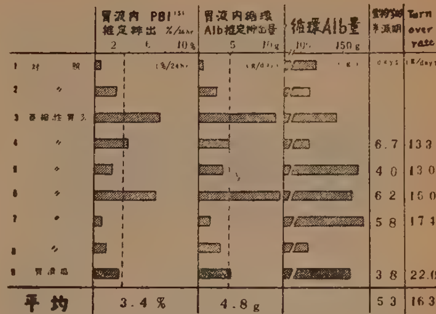


Fig. 126. I¹³¹-Albumin 胃内排出と循環血漿蛋白との関係

向もこれに一致する．

総 I¹³¹ に対する PBI¹³¹ の百分率は40分以後ほゞ一定し，症例により40〜70%の間を示す．

20分間の平均排出 PBI¹³¹ 放射能より24時間排出量を推算すると，一，二の萎縮性胃炎例では tracer dose の 7〜8 %に及び，平均 3 %前後を排出すると推定される．むろん本推定量はH刺激分泌時の I¹³¹- 量によつたものゆえ，1日の生理的分泌に応ずる排出はこれよりもはるかに少ないと考えられる．

(2) I¹³¹-alb 胃内排出と循環血漿蛋白との関係について (Fig. 126)

循環血漿 alb 量と推定胃内 alb の排出率との間には直接関係を認めない．今回の I¹³¹-alb の生物学的半減期は平均 5.3日で Starling (1951) の正常平均10.5±1.5日に比して短いが，turn over rate は13.0〜22.0g/day 平均16.3g/day を示し Starling の正常平均17g/dayとほゞ一致する．循環血漿 alb と PBI¹³¹ 推定排出量より 1 日の胃内 alb 排出量を推算すると 0.7〜11.6 g 平均 4.8 g が胃内に排出されることになるが，生理的分泌は事実上これを下廻るものと推測される．

(3) I¹³¹ 胃内排出と酸度ならびに I¹³¹ 尿中排出量との関係 (Fig. 127)

I¹³¹-alb の胃内排出は無酸・低酸例において比較的多いが，高酸性潰瘍例でも比較的多量の排出

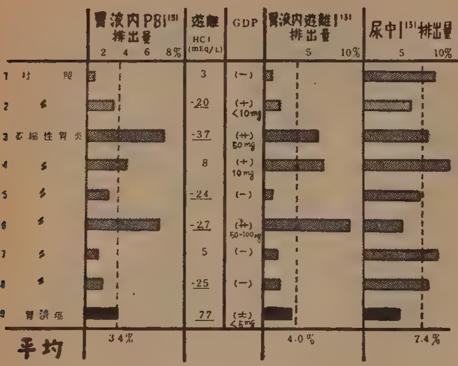


Fig. 127. I^{131}胃内排出と酸度並びに I^{131}尿中排出との関係

を認め，これらの成績は免疫学的拡散沈降法による半定量成績と平行する．

尿中排出量との関係は胃内遊離 I^{131} 排出量平均4％（0.8～7.3％）に対し尿中平均 7.4％（5～11％）で，尿中排出量の多い例必ずしも胃内排出量が多いとは限らない．念のため24時間甲状腺 I^{131} 摂取率をみると retained dose の8～15％範囲に止まり，胃内排出実験に対するこの面の影響は無視されてよいと考える．

(4) I^{131}-alb 胃内排出と胃液蛋白分画について (Fig. 128)

Pevikon C-870 block electrophoresis によって濃縮透析試料を分画し放射能測定を試みると，

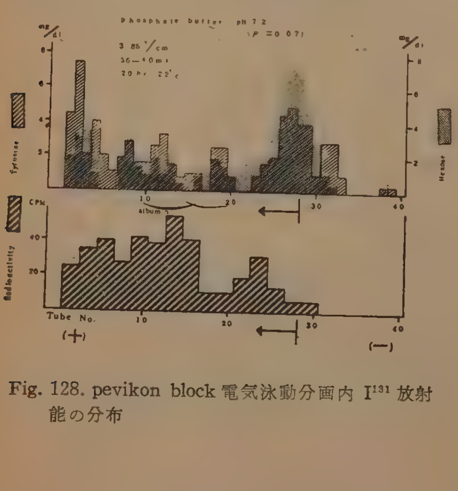


Fig. 128. pevikon block 電気泳動分画内 I^{131} 放射能の分布

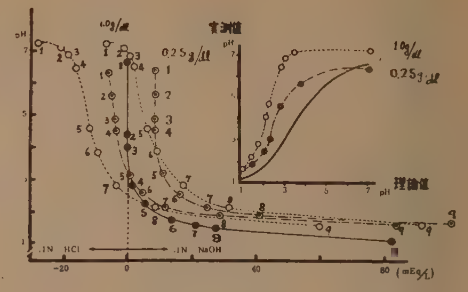


Fig. 129. 血清混入の影響 pH と酸度(1)

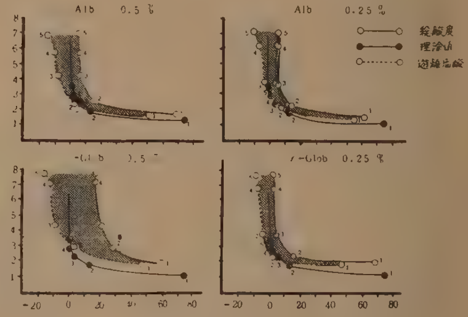


Fig. 130. 血清混入の影響 pHと酸度(2)

Tyr, Hxs 濃度上の pattern は5～6コの峰に分離するが，この中 radioactivity の最も高い tube no. 10―16間は沈降反応上 alb と確認し得る．他の活性分画は非透析性ではあるが沈降線を示さぬ点より，少なくとも個有血清蛋白とは性格を異にする変性所産と考えられる．

2. 胃液内血清混入の諸測定値への影響

以上を総括すると血清蛋白の胃液内排出は疑う余地のない事実であるが，臨床的にその頻度は明らかに萎縮性胃炎，胃癌で高く，胃潰瘍および対照例においても軽度の排出を認めることが判明した．こゝにおいて各種濃度の血清混入が胃液組成測定に与える影響をみて前述来の結果に対する再検討を意図した．

(1) 酸度について (Fig. 129～131)

胃液酸度に対する血清混入の影響は滴定酸度測定上もまたpH実測の上においてもいわゆる蛋白誤

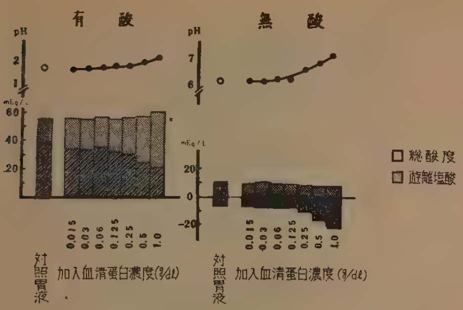


Fig. 131. 血清混入の影響 pHと酸度(1)

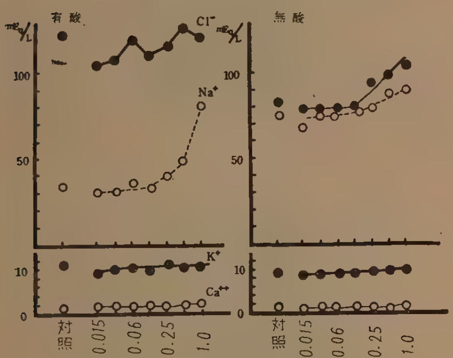


Fig. 132. 血清混入の影響 電解質濃度

差として無視出来ず，その0.25%以上混入をみる時はかなり大きい変動を来たす．これを血清 alb, γ-glob 別にみる時は γ-glob のもたらす影響の方が大である．

実際上有酸・無酸胃液に血清を加えたさいの結合塩酸増加は理論通りに示されるが，pH変動のうける影響は無酸胃液でより著明である．しかしこの場合も0.25%未満での影響は無視し得る．

(2) 電解質について (Fig. 132)

Na+ のうける影響はその 0.5%以上混入で特に著しく，その他については比較的影響は少なく誤差範囲の変動とみられる．

(3) 各蛋白組成分析値について (Fig. 133)

主要測定組成への影響は，0.25%以上の混入においては有酸・無酸の別なく Tyr, Hxs, および

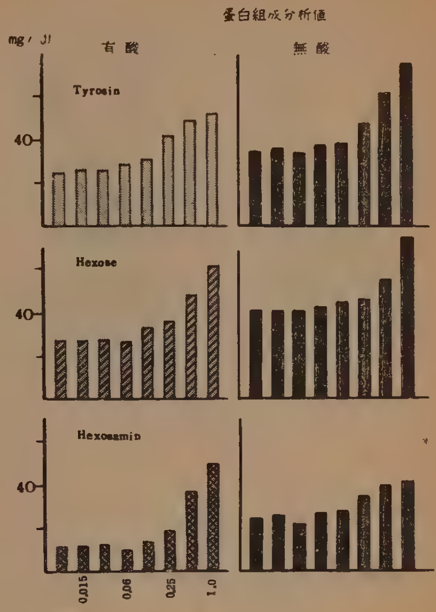


Fig. 133. 血清混入の影響

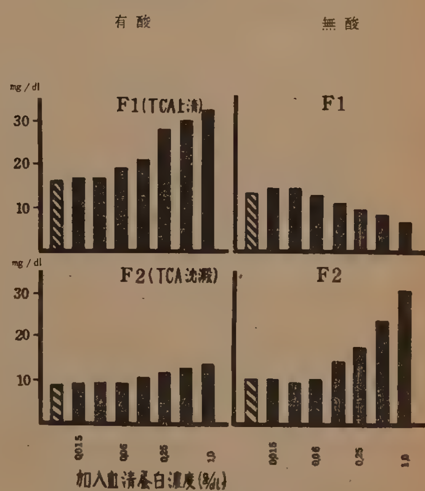


Fig. 134. 血清混入の影響 Glass-Boyd 分画

Hxm いずれの影響も大きく無視出来ない．

(4) Glass-Boyd 分画特に Mp および Mps

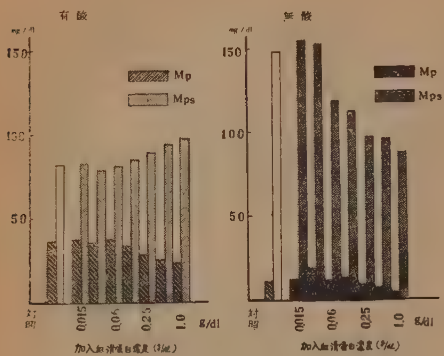


Fig. 135. 血清混入の影響 Glass-Boyd 分画
(Mp・Mps)

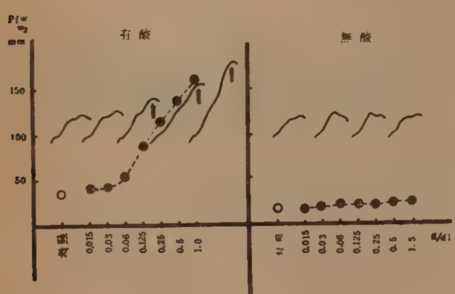


Fig. 136. 血清混入の影響 polarograph蛋白波

について (Fig. 134～135)

ＴＣＡ処理による共沈澱は 0.125%前後から著明となり，その影響は特に無酸例で著しい．有酸試料ではむしろ上清分に移行する面が多くなる．

Mp, Mps へと分画を進めると，無酸例での変動はやゝまちまちであるが，有酸例では0.25%以上に及ぶと Mp 減少，Mps 増加の傾向が著明となる．

(5) polarograph 蛋白波について (Fig. 136)

有酸胃液内にみられるpolaro波上昇はきわめて著明であり， 0.125%以上での上昇率は特に著しい．しかし無酸胃液のうける影響は少なくその変動は無視し得る (かゝる事実は先述polaro波の臨床知見上における諸種現象解釈上の一助となる).

(6) 電気泳動像について (Fig.137～140)

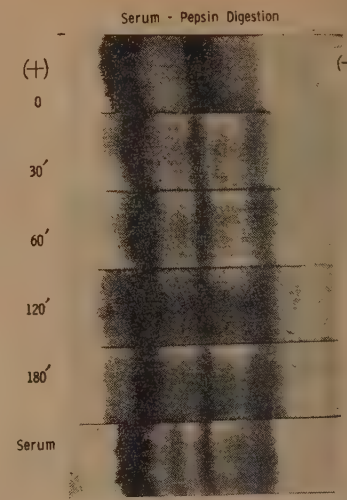


Fig. 137. 人血清pepsin消化試験 (濾紙電気泳動像)
(左側数字は上より消化時間を示す)

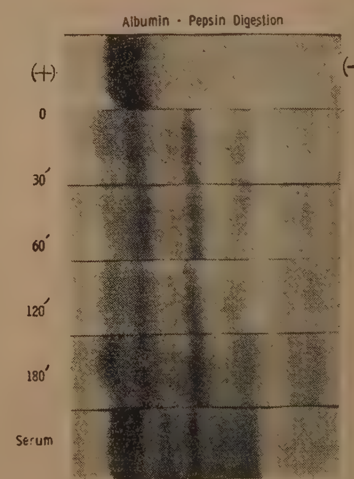


Fig. 138. 人血清alb. 消化試験 (濾紙電気泳動像)

有酸・無酸別胃液について血清添加の影響をみると， 有酸 pattern にみられる変化はかなりに多彩であるが， 無酸 pattern の変化は少ない．

これらの変化は当然 pepsin 消化作用のもたらす影響と考えられるので，血清に対する試験管内 pepsin 作用を電気泳動的に観察した．

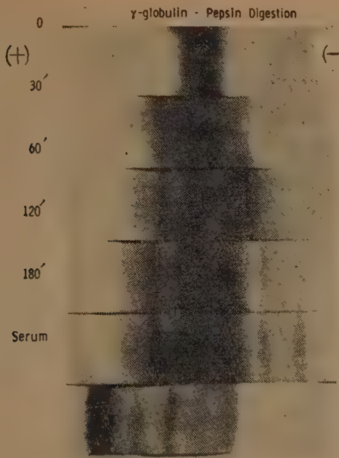


Fig. 139. 人血清γ-glob. 消化試験(濾紙電気泳動像)

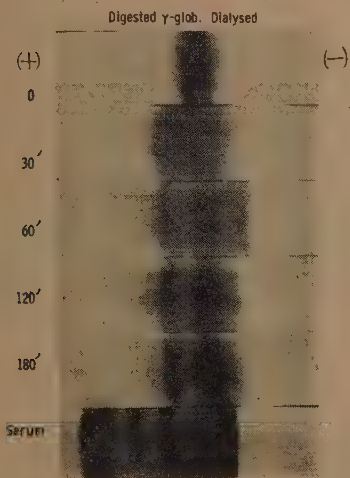


Fig. 140. 人血清 γ-glob. 消化試験
(Fig. 139. 試料の透折後の泳動像)

すなわち濾紙ならびに澱粉ジエル泳動，いずれの場合にも alb, γ-glob 峰の両極側に拡がる数条の染色 bands を示し，胃液有酸 pattern のそれに一致する．これは血清 alb および γ-glob それぞれについても同様にみとめられ，それらの一部は透析後に消失する．また沈降反応にも働かないところより透析性の低分子消化所産と考えられ

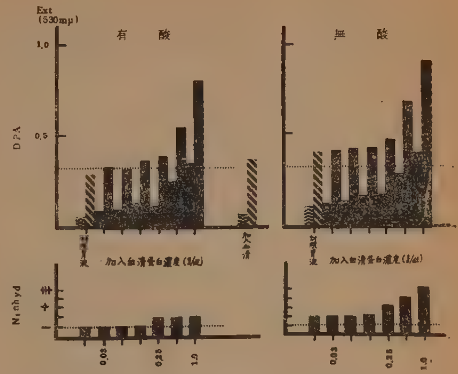


Fig. 141. 血清混入の影響DPAおよびninhydrin反応

る．

これらの事実からすれば pepsin 作用の影響はきわめて著しいゆえ，以上のごとく胃内直接中和法によらなければ，有酸例での血清蛋白検出は困難と言える．

(7) 胃液癌反応について

胃液による胃癌反応の中から次ぎの 2 反応への影響を調べた．

(i) DPA反応について (Fig. 141)

胃癌胃液内の増量組成に比較的共通反応を示す点から，その診断的価値を既報した diphenylamine (DPA) 反応については無酸胃液が相対的に高い反応を示すと共に，これに対する血清混入の影響はそれが 0.5%以上に及ぶ時は顕著に増強する．

(ii) Ninhydrin 反応について

胃液 ninhydrin 反応は酸度そのものに支配されるところきわめて鋭敏であるが，その上血清 0.25%以上の混入においてうける影響が著明である．

かゝる諸測定値に対する血清蛋白混入の影響を総括考案すると，その影響濃度は0.25%がほゞ共通の maximum 限界とみられる．

省みて I^{131}-alb および免疫拡散沈降反応実験上における血清蛋白排出濃度を推算すると，その

maximumにおいては時として0.25g%を越えるものが無いでもないが，その大半はそれ未満と推定される．

したがつて血清蛋白の胃液内排出はそれ自体病的特性を示すものであると同時に，胃液蛋白分析上における誤差条件としての影響は深く考慮する必要がないものと推測される．

X．総　括（Fig. 142〜145）

以上を要約すると，従来の胃液分泌に対する臨床概念が，一般に塩酸分泌を中心とする壁細胞性分泌の変化にとらわれがちであるところから，これに対応する諸種分泌成分の臨床知見を明らかにせんとしたものである．またそのさい結果の羅列に止まることを避けるため二,三分泌能判断法に考案を加え，液量分泌率との相関を考察し，特に蛋白成分の分析に力を注いだ．

二,三内分泌疾患における胃液分泌能変化や，特に糖尿病における分泌異常はさらにそれぞれの病態生理学的見地から追求されなければならないし，Hollander のH連続負荷法の一般応用化や Vector 分泌図の提案は大方の追試批判を仰がなければならない．

個有分泌成分に止まらず分泌異常に伴う組成分析の意図は，申すまでもなくそれらよりする特定病変の診断，症状・予後判断，さらには薬剤効果の判定等に対する寄与を期待してのことであつた．省みて単一成分の消長にこれを求めることの困難は再言を要さない．こゝにおいてさらに一法

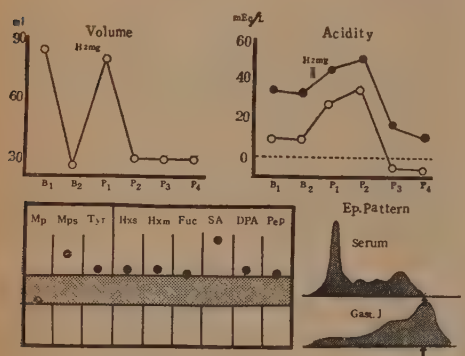


Fig. 142. 胃液診断 profile(1) 胃潰瘍45才男

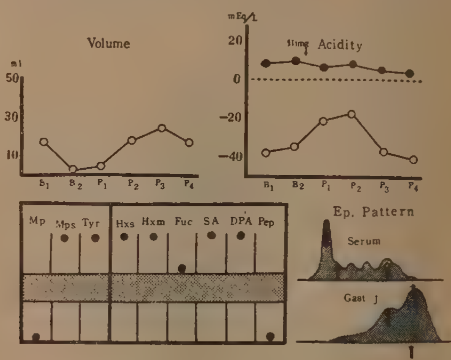


Fig. 144. 胃液診断 profile (3)
胃癌十高度萎縮性胃炎 59才男

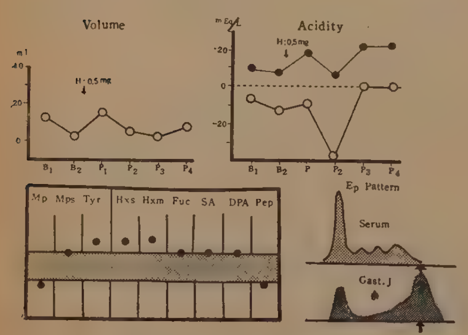


Fig. 143. 胃液診断 profile (2)
萎縮性胃炎（高度）49才男

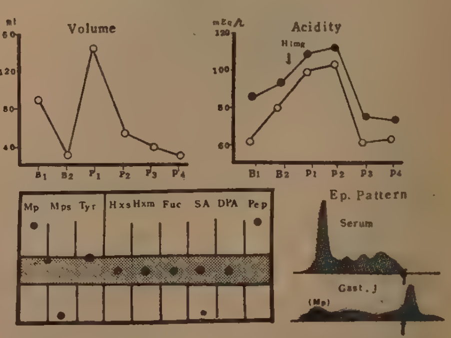


Fig. 145. 胃液診断 profile (4) 31才男潰瘍癌

を案じ，主要組成の正常値に対する疾患別 profile 観察法を講じた．症例について特に胃カメラ，手術ならびに組織学的所見と対比しつゝその診断的意義を紹介し本報告を終りたい．

XI. 結　語 (Fig. 146)

報告を終るにあたり，再び胃液分泌機序を概略考察する時，その変化はひとり胃自体の疾患として多彩な胃炎の組織病態や消化性潰瘍の形成機序あるいは胃癌の発生に至る過程等に関連して生ずるのみならず，胃以外の諸病変によつても大きく影響される多面的な要約を忘れることが出来ない．また胃の運動変化との関連もこれを無視することは出来ない．これと関連する治療の臨床に至つてはさらに重要な実際問題といえよう．しかしそれらの多くはこゝに觸れる余裕をもち得なかつた．

かの Babkin が自らの成果と 1834 編の諸家の業績を集録した名著 "Secretory Mechanism of the Digestive Glands" の中において，"This work is still only in the initial stages and far from complete" と述べた謙虚な言葉を思い起こすものである．この十年に充たざる間において，私どもが何ほどの臨床知見をつけ加え得たか深く考えざるを得ない．

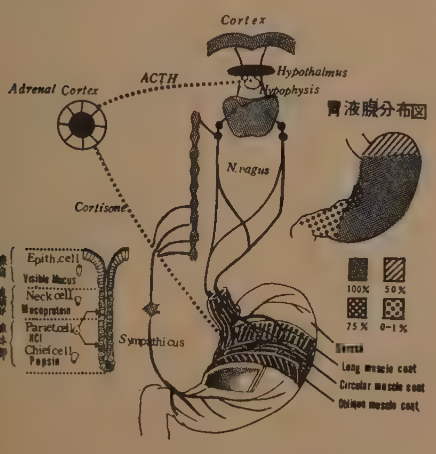


Fig. 146. 胃液分泌機序の模式図

こゝに宿題報告の機会を与えられた恩師本日本内科学会総会中川諭会頭ならびに選定委員各位に深甚なる謝意を表わすと共に，長年本研究に対して御助言と御支援をいたゞいた故正宗東北大学名誉教授，滝本札幌医大名誉教授および長友永井ならびに宮原教授に感謝する．

また貴重な資料，文献を提供された各大学内科ならびに外科学教室各位，臨床実験のために理解ある協力を与えられた多くの患者ならびに篤志の方々，さらに終始あたゝかき後援を与えられた教室杏影会会員諸氏に謝意を表したい．最後に過ぐる10余年間あらゆる困難に堪えて私を支持し，今日まで協力された安斎哲郎助教授以下教室における研究分担者諸君と，共同研究の機会を持ちつゝある California 大学 Prof. Dr. Carpenter, Dr. Heiskell, Long Beach V.A. Hospital 消化器科 Dr. Stempien, Dr. Dagradi 以下の諸氏，さらに教室佐野明子君，札幌医大中央写真部主任河江利治君以下研究協力者の名をこゝに掲げ，その労苦に対して心より尽きせぬ感謝の意を表わすと共にこの栄誉を共に分ちたい．

この責任に対し終りまで導き給うた上よりの護りに感謝の誠を捧げたい．

（本研究はその大部分を文部省科学研究費の補助に負い，一部札幌医大癌研究所，アメリカ国立癌研究所の研究費による共同研究に成るものである）．

共同研究者ならびに研究協力者

安斎哲郎	佐藤勝巳	大原弘通
吉川春夫	金沢収	梅谷直治
遠藤景	佐藤矩康	能登啓太
細川忍	淡川舜平	森本義雄
富樫順子	佐久間和子	田中テル子
近藤みゆき	谷内昭	佐藤研介
佐分利収	高村民雄	西原武晴
村山章史	和田薫	戸次英一
加藤浩	石井禎郎	工藤雅之
伊藤義広	能登淳	藤本忠和
宮地敏夫	山田悟郎	伊藤直彦
髙須重家	小野貞昭	渡辺勉
岡田健二	岡本悌二	阿彦鉄二
中島光男	森田尊	別役孝
別役郁子	平田文男	森田益聿
平沢貞子	大谷英樹	山本浩
福田守道	井林淳（札医大癌研）	
布施裕輔（札医大結核科）		
中川昌一（北大第二内科）		
河江利治（札医大中央写真部）		
佐野明子		

Prof. C.M. Carpenter, Dr. C.L. Heiskell
Univ. of Calif. Los Angeles, U.S.A.
Dr. S.J. Stempien, Dr. A. Dagradi
V.A. Hospital, Long Beach, Calif., U.S.A.
Mrs. B. Neil, Miss A. Spargo
Univ. of Calif. Los Angeles, U.S.A.

文 献

I 胃液分泌生理全般に関して

1) Babkin, B.P.: "Secretory mechanism of the digestive glands" P. Hoeber, New York 2nd Ed. (1950). — 2) Birnbaum, D. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 105, 120 (1960). — 3) Clarke, J.S.: Am. J. Med. 29, 740(1960). — 4) Code, C.F. et al.: Am. J. Physiol. 155, 430 (1948). — 5) Dragstedt, L.R. et al.: J.A.M.A. 147, 1615 (1951) ; Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 73, 676 (1950) ; Ann. Surg. 132, 626 (1950). — 6) Edkins, J.S.: J. Physiol. 38, 263(1909). ; J. Physiol. 34, 133 (1906). — 7) Grossman, M.I.: Physiol. Rev. 30, 33(1950) ; Am. J. Physiol. 153, 1 (1948). — 8) Ihre, B.J.E.: Acta med. scand. Suppl. 95, 1 (1938). — 9) Ivy, A.C.: Fed. Proc. 4, 222 (1945). — 10) Jordan, P. H.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 94, 471 (1957). — 11) Kahlson, G.: Brit. med. J. 2, 1091 (1948). —12) Niepmann, W.: Med. Klin. 56, 7 (1961). —13) Oberhelman, H.A.: Am. J. Physiol. 169, 738 (1952). — 14) Öbrink, K.J.: Acta physiol. scand. Suppl. 51, 15 (1948). — 15) Ostrow, J.D. et al.: Gastroenterol. 38, 303 (1960). — 16) Polland, W.S. & Bloomfield, A.L.: J. clin. Invest. 9, 651 (1930). — 17) Sandweiss, D.J.: Gastroenterol. 5, 404 (1945). — 18) Shapira, D. et al.: Am. J. Physiol. 199, 593 (1960). — 19) Smith, W.O. et al.: Gastroenterol. 34, 181 (1958). — 20) Thomas, J.: Gastroenterol. 12, 545 (1949). — 21) Woodward, E.R. & Nyhus, L.M.: Am. J. Med. 29, 732 (1960). — 22) Woodward, E.R. et al.: Gastroenterol. 27, 766 (1954). — 23) 田中：札幌医誌, 14, 206 (1958).

II. 胃液分泌刺激法（分泌促進剤効果を含む）に関して

1) Bayer, A.E. et al.: Gastroenterol. 22, 112 (1952). — 2) Björkman, G. et al.: Acta physiol. scand. 6, 108 (1943). — 3) Borić, D. et al.: Bull. Acad. serbe. Sci. math. nat. 11, 104(1954): (Cit. from Excerpta med. 8, 1151 (1955)). — 4) Burke, J.O. & Page, S.G.: Gastroenterol. 26, 503 (1954). — 5) Carnot, P. et al.: C.R. Soc. Biol. 86, 575 (1922). — 6) Cowgill, G.R. & Smith, E.R.B.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 30, 1228 (1930). — 7) Clark, M.L. & Schneider, E.M.: Gastroenterol. 29, 877 (1955). — 8) Demling, L. u. Ottenjam, R.: Klin. Wschr. 38, 1169 (1960). — 9) Emas, S.: Gastroenterol. 39, 771 (1960). — 10) Eichhorn, R. & Tracktir, J.: Gastroenterol. 29, 417 (1955). — 11) Gompertz. L.M. & Vorhaus, M.G.: J. Lab. & clin. Med. 11, 14 (1925). — 12) Hartfall, S.J.: Guy's Hosp. Rep. 83, 37 (1933). — 13) Haverback, B.J. et al.: Gastroenterol. 34, 188 (1958). — 14) Hollander, F. & Tanowitz, H.D.: Arch. int. Med. 97, 194 (1956). — 15) Holton, F.A. & Holton, P.: J. Physiol. 119, 50 (1953). — 16) Hunt, J.N. & MacDonald,I.: J. Physiol. 113, 185 (1951). — 17) Ihre, B.J.E.: Acta med. scand. Suppl. 196, 322 (1947). — 18) Irvine, W.T. et al.: Gastroenterol. 39, 41 (1960). — 19) Kay, A.W.: Brit. med. J. (II) 4827, 77 (1953). — 20) Kirsner, J.B. & Ford, H.: Arch. int. Med. 99, 390 (1957). — 21) Kirsner, J.B. et al.: Gastroenterol. 23, 199 (1953) ; J.A.M.A. 151, 798(1953) ; Gastroenterol. 20, 138 (1952). — 22) La Barré, J. et de Cespédès, C.: C.R. Soc. Biol. (Paris) 106, 484, 1249 (1931). — 23) Littman, A. et al.: Gastroenterol. 28, 953 (1955). — 24) Lish, P. M. & Peters, E.L.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 94, 664 (1957). — 25) Öbrink, K.J.: Acta physiol. scand. 30, 275, 282 (1953). — 26) Olson, W.H. & Necheles, H.: Gastroenterol. 24, 362 (1953). — 27) Plummer, K. et al.: Sth. med. J. 44, 801 (1951) ; Gastroenterol. 18, 218(1951). — 28) Polland, W.S.: Arch. int. Med. 51, 903 (1933). — 29) Popielski, L.: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 178, 214 (1920). — 30) Rider, J.A.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 90, 636 (1955). — 31) Rietschel, H.G. usw.: Med. Klin. 50, 1454 (1955). — 32) Saint-Hilaire, S. et al.: Gastroenterol. 39, 1 (1960). — 33) Shay, H. et al.: Gastroenterol. 15, 110 (1950). — 34) Stempien, S.J. et al.: Gastroenterol. 34, 104 (1958). — 35) Stunkard, A.J. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 89, 258 (1955). — 36) Sturm, M.: Wien. Z. inn. Med. 37, 384 (1956). — 37) Sun, D.C.H. et al.: J.A.M.A. 158, 713 (1955). — 38) Weisiger, B.B. et al.: Gastroenterol. 27, 469 (1954). — 39) White, Th. T. & Magee, D.F.: Gastroenterol. 38, 289 (1958). — 40) Winkelstein, A. & Hess, M.I.: Gastroenterol. 11, 326 (1948). — 41) 大沢：日消誌, 57, 565 (1960). — 42) 小倉：消化器病の臨床, 2, 721 (1960). — 43) 小野：内科宝函, 7, 1 (1960). — 44) 小野寺：東

北医誌, 48, 478 (1953). — 45) 小谷野他：慈恵医誌, 73, 24 (1957). — 46) 鳥海他：臨床消化器病学, 7, 701 (1959). — 47) 竹田：名古屋医誌, 84, 1 (1960). — 48) 山口：臨床病理, 6, 324(1958).

Ⅲ. 胃液基礎分泌に関して

1) Bloomfield, A.L. et al.: J. clin. Invest. 19, 863 (1940). — 2) Chalfen, S.S.: Arch. Verdau.-Kr. 47, 106 (1930). — 3) Henning, N. & Norpoth, L.: Dtsch. Arch. klin. Med. 172, 559 (1932). — 4) Levin, E. et al.: Gastroenterol. 12, 561 (1949) ; Ann. int. Med. 30, 1020(1949). ; A.M.A. Arch. Surg. 56, 345(1948). — 5) Winkelstein, A.: Am. J. dig. Dis. 1, 778 (1934—, 35).

(附) 胃液分泌と血糖に関して

1) Angewall, L. et al.: Acta med. scand. 169, 339 (1961). — 2) Cohen, N. et al.: Gastroenterol. 39, 48 (1960). — 3) Dotevall, G. & Muren, A.: J. Physiol. 154, 49 (1960). — 4) Bassler, A. & Peters, A.G.: Ann. intern. Med. 30, 740 (1949). — 5) Dotevall, G. & Westling, H.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 489 (1960). — 6) Friedmann, M.N. et al.: Surg. Gynec. Obstet. 100 : 201 (1955). — 7) Joslin, E.P. et al.: "Treatment of Diabetes Mellitus" Philadelphia Lea & Febigs (1952). — 8) Platt, W.D. Jr. et al.: Gastroenterol. 13, 20 (1949). — 9) Sutherland, E.W. et al.: J. biol. Chem. 180, 825 (1949). — 10) Sutherland, E.W. & Cori, C.F.: J, biol. Chem. 172, 737 (1948). — 11) Sutherland, E.W. & de Duve, C.: J. biol. Chem. 175, 663 (1948). — 12) Wiechmann, E.: Dtsch. med. Wschr. 61, 749 (1935). — 13) 関：十全会誌, 38, 1287(1933). — 14) 梅田：日消誌 38, 743 (1939). — 15) 氏家, 岩田：札幌医誌, 14, 224 (1958).

Ⅳ. 胃液塩酸分泌に関して

1) Abramson, L.: Acta med. scand. 77, 77 (1931). — 2) Affolter, H.: Schweiz. med. Wschr. 90, 1370 (1960). — 3) Alivisatos, G.A.: Nature 186, 368 (1960). — 4) Berkson, J. & Comfort, M.: J. nat. Cancer Inst. 13, 1087 (1953). — 5) Beter, G. & Lawrie, H.: Gastroenterol. 28, 409 (1955). — 6) Bloomfield, A.L. & Polland, W.S.: J. clin. Invest. 14, 321 (1935). ; J.A.M.A. 92, 1508 (1929). — 7) Bockus, H.L. et al.: Am. J. med. Sci. 184, 185 (1932). — 8) Comfort, M.W.: Proc. Mayo Clin. 27, 151(1952). — 9) Conner, H.M.: J.A.M.A. 94, 606 (1930). — 10) Conway, E.J.: "The Method of Isotopic Tracers Applied to the Study of Active Ion Transport" Pergamon Press, N.Y. (1959). — 11) Gromer, H.E. Jr. et al.: J. nat. Cancer Inst. 10, 497 (1949). — 12) Fentress, V. & Sandweiss, D.J.: J.A.M.A. 165, 21 (1957). — 13) Glass, G.B.J. & Wolf, S.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 73, 535 (1950). — 14) Grabener, E.: Internist 1, 179 (1960). — 15) Hitchcock, C.R. et al.: J. nat. Cancer Inst. 18, 795 (1957) ; Gastroenterol. 29, 621 (1955). — 16) Hogben, C.A.M.: Am. J. Med. 29, 726 (1960). — 17) Hollander, F.: Gastroenterol. 1, 401 (1943) ; J. biol. Chem. 125, 161 (1938) ; J. biol. Chem. 91, 481 (1931). — 18) Helmer, O.M.: "Gastric Acidity Standard Methods of Clinical Chemistry" III Acad. Press, N.Y. & London (1961). — 19) Hurst, A.F.: Quart. J. Med. 1, 157 (1932). — 20) Kauvar, A.J. & Leiter, L.W.: Gastroenterol. 15, 550 (1950). — 21) Lermon, J. et al.: J. clin. Invest. 11, 155 (1932). — 22) Levine, S. A. & Ladd, W.S.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 32, 254 (1921). — 23) MacLean, L.D.: Gastroenterol. 29, 653 (1955). — 24) Milton, G.W. et al.: Gastroenterol. 39, 312 (1960). — 25) Niazi, S. et al.: Surgery 26, 131 (1949). — 26) Rechtschaffen, J.S.: J.A.M.A. 164, 1467 (1957). — 27) Robertson, R.N.: Biol. Rev. 35, 231 (1960). — 28) Rozendaal, H.M. & Washburn, R.N.: Ann. intern. Med. 11. 1834 (1938). — 29) Ruffin, J.M. & Dick, M.: Ann. intern. Med. 12, 1940 (1939). — 30) Segal, H.L. et al.: Gastroenterol. 28, 402 (1955) ; Gastroenterol. 16, 380 (1950). — 31) Shay, H. et al.: J.A.M.A. 156, 224(1954). — 32) Sievers, M.L. et al.: Am. J. dig. Dis. 1, 241 (1956). — 33) Spiro, H.M.: J.A.M.A. 161, 9 (1956). — 34) State, D. et al.: J. nat. Cancer Inst. 7, 379(1947). — 35) Vanzant, F.R. et al.: Arch. int. Med. 49, 345 (1932). — 36) Varró, V. u. Jávor, T.: Z. ges. inn. Med. 13, 196 (1958). — 37) 五十嵐他：臨床外誌, 19, 843 (1957). — 38) 高杉：診断と治療, 43, 11 (1954). — 39) 中谷：治療, 36, 766 (1954). — 40) 医学のあゆみ 36, 327 (1961).

Ⅴ. 胃液電解質に関して

1) Austin, J.H. & Gammon, G.D.: J. clin. Invest. 10, 287 (1931). — 2) Bellet, S. et al.: Gastroenterol. 12, 49 (1949). — 3) Hirschowitz, B.I. et al.: J. Lab. clin. Med. 50, 447 (1957). — 4) Hollander, F.: Gastroenterol. 40, 477 (1961) ; Fed. Proc. 11, 706 (1952) ; J. biol. Chem. 97, 585 (1932). — 5) Ingraham, R.C. & Visscher, M.B.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 30, 464 (1933). — 6) Polland, W.S. et al.: J. clin. Invest. 5, 611 (1928). — 7) Rosemann, R.: Virchows Arch. path. Anat. 229, 67 (1920). — 8)

篠崎：慈恵医誌，70， 138 (1954).

VI. 胃液酵素に関して

1) Anson, M.L.: J. gen. Physiol. 22, 79 (1938). — 2) Berridge, N.J. et al.: "Methods in Enzymology" Acad. Press II. 69 (1955). — 3) Bradley, H.C.D.: J. biol. Chem. 100, XX (1933). — 4) Buchs, S.: Enzymologia 16, 193 (1954); Enzymologia 13, 208 (1949). — 5) Fitz-Gerald, O.: Nature 158, 305 (1946). — 6) Freudenberg, E.: Enzymologia 8, 385 (1940). — 7) Fruton, J.S. & Bergmann, M.: J. biol. Chem. 127, 627 (1939). — 8) Gilman, A. & Cowgill, G.R.: Am. J. Physiol. 97, 124 (1931); J. biol. Chem. 88, 743 (1930). — 9) Glass, G.B.J. et al.: Rev. Gastroenterol. 18, 670 (1951); J. clin. Invest. 29, 12 (1950). — 10) Gray, S.J. et al.: Gastroenterol. 16, 687 (1950); J. clin. Invest. 29, 12, 1595 (1950). — 11) Grossman, M.I.: Action of Lysozyme on Gastrointestinal Mucosa. Cited by Glass, G.B.J. and Associates J. clin. Invest. 29, 12 (1950). — 12) Hull, M. & Keeton, R.W.: J. biol. Chem. 32, 127 (1917). — 13) Heath, C.W. & Fullerton, H.W.: J. clin. Invest. 14, 475 (1935). — 14) Herriot, R.M. et al.: J. gen. Physiol. 23, 439 (1940). — 15) Hirschowitz, B.I. et al.: Gastroenterol. 32, 85 (1957). — 16) Hirschowitz, B.I.: Lancet 1, 66 (1953). — 17) Tanowitz, H.B. & Hollander, F.: J. appl. Physiol. 4, 53 (1951). — 18) Luck, J.M. & Seth, T.N.: Biochem. J. 19, 357 (1925); Biochem. J. 18, 1227 (1924). — 19) Le Veen, H.H. & Hallinger, L.: J. clin. Invest. 26, 761 (1947). — 20) Maltby, E.J.: J. clin. Invest. 13, 193 (1934). — 21) Martin, L.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 52, 166 (1933); J. biol. Chem. 102, 131 (1933). — 22) Masch, L.W. u. Huchting, I.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 301, 49 (1955). — 23) Meadow, E.C. & Levinson, J.: Gastroenterol. 21, 569 (1952). — 24) Meyer, K. et al.: Am. J. Med. 5, 482(1948); J. biol. Chem. 113, 479(1937). — 25) Meyer, K. & Hahnel, E.: J. biol. Chem. 163, 723 (1946). — 26) Mirsky, I.A. et al.: J. Lab. & clin. Med. 40, 17, 188 (1952); J. clin. Invest. 27, 818 (1948). — 27) Oppenheimer, C.: "Die Fermente und Ihre Wirkungen", Leipzig, George-Thieme, (1926). — 28) Perry, J.F. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 92, 237 (1956). — 29) Pope, C.G. & Stevens, M.: Brit. J. exp. Path. 32, 314 (1951). — 30) Pudden, J.F. & Meadows, E.C.: Gastroenterol. 23, 403 (1953). — 31) Reifenstein, R.W. et al.: Gastroenterol. 16, 387 (1950). — 32) Rössiger, G.: Z. ges. inn. Med. 11, 467 (1956). — 33) Ryle, A.P. & Porter, R.R.: Biochem. J. 73, 75 (1959). — 34) Sievers, M.L. & Fischer, G.L.: Am. J. dig. Dis. 2, 363 (1957). — 35) Spiro, H.M. et al.: Gastroenterol. 30, 563 (1956). — 36) Taylor, W.H.: Biochem. J. 71, 73, 373, 384, 626 (1959): J. Clin. Path. 12, 210, 338, 473 (1959). — 37) Tang, J. et al.: J. biol. Chem. 234, 1174 (1959). — 38) Wang, K.J. et al.: A.M.A. Arch. Path. 49, 298 (1950). — 39) Wasteneys, H. & Borsook, H.: J. biol. Chem. 62, 1 (1924). — 40) 竹内：東北医誌，55, 176 (1957). — 41) 松永，久保田：最新医学，16, 104 (1961). — 42) 長谷川：日消誌, 50, 31 (1952). — 43) 佐藤：最新医学，14, 908 (1959). — 44) 深瀬：慈恵医誌，72, 2018 (1957). — 45) 福地：慈恵医誌，73, 390, 402 (1957).

VII. 胃液 Steroid に関して

1) Carbone, J.V. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 94, 293 (1957). — 2) Friedman, M.H.F. et al.: Am. J. Physiol. 167, 786 (1951). — 3) Gray, S.J. et al.: J.A.M.A. 147, 1529 (1951). — 4) Hirschowitz, B.I. et al.: J. clin. Invest. 36, 1171 (1957): J.A.M.A. 158, 27 (1955). — 5) Rodrignez-Olleros, A. & Galinds, L.: Gastroenterol. 32, 675 (1957). — 6) Sandweiss, D.J.: Gastroenterol. 27, 604 (1954). — 7) Sandweiss, D.J. et al.: Gastroenterol. 27, 617 (1954). — 8) Spiro, H.M. et al.: J. Lab. & clin. Med. 35, 899 (1950). — 9) Zicha, L. usw.: Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 415 (1960). — 10) Zubiran, J.M. et al.: Gastroenterol. 21, 276 (1952). — 11) 西山，平田：日消誌，52, 425 (1955).

VIII. 胃液蛋白に関して

1) Ayala, W. et al.: J. clin. Invest. 30, 781 (1951). — 2) Bradley, H.C.D.: J. biol. Chem. 100, XX (1933). — 3) Caputto, R. et al.: Fed. Proc. 13, 22 (1954). — 4) Dische, Z: Fed. Proc. 19, 904 (1960); Mikrochemie 8, 4 (1930); Mikrochemie 7, 33 (1929). — 5) Engley, F.B. et al.: Tex. Rep. Biol. Med. 12, 236 (1954). — 6) Glass, G. B.J. et al.: Gastroenterol. 34, 598 (1958). — 7) Glass, G. B.J. et al.: Gastroenterologia 86, 384 (1956). — 8) Glass, G. B.J. & Boyd, L. J.: Gastroenterol. 27, 670 (1954). — 9) Glass, G. B.J.: Gastroenterol. 23, 219, 636 (1953); J. nat. Cancer Inst. 13, 1013 (1952); Science 115, 101 (1952); J. clin. Invest. 29, 12 (1950). — 10) Glass, G. B.J. & Boyd, L.J.: Gastroenterol. 15, 438 (1950); Gastroenterol. 12, 821, 835, 849 (1949); Gastroenterol. 11, 697 (1950): Am. J. dig. Dis. 17, 355 (1950): Bull.

N. Y. med. Coll. 12, 12, 16, 29, 33 (1949). — 11) Glass, G. B.J.: Rev. Gastroenterol. 16, 687 (1941). — 12) Grossberg, A.L. et al.: Am. J. Physiol. 165, 1 (1951); Am. J. Physiol. 162, 136 (1950). — 13) Henning, N. usw.: Münch. med. Wschr. 95, 423 (1953). — 14) Henning, N. u. Kinzlmeier, H.: Dtsch. med. Wschr. 77, 998 (1952). — 15) Henning, N. u. Norpoth, L.: Z. klin. Med. 126, 1 (1933). — 16) Hollander, F.: J. nat. Cancer Inst. 13, 989 (1952); Gastroenterol. 3, 403 (1944). — 17) Holler, G.: Wien. Z. inn. Med. 32, 73 (1951). — 18) Janowitz, H. D. & Hollander, F.: Gastroenterol. 26, 582 (1954). — 19) Katzka, I.: Gastroenterol. 36, 593 (1959). — 20) Komarov, S.A.: J. nat. Cancer Inst. 13, 1007 (1952). — 21) Lang, W. usw.: Med. Klin. 51, 2005 (1956). — 22) Latner, A.L..: Brit. med. J. 28, 467 (1953). — 23) Mack, M. H. et al.: J. clin. Invest. 32, 862 (1953). — 24) Martin, L.: J. biol. Chem. 102, 113, 131 (1933). — 25) Meyer, K.: Advance in Protein Chem. II, Acad. Press. N. Y. (1945). — 26) Miller, C. D. & Dunbar, J. M.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 30, 627 (1933). — 27) Niazi, S. & State, D.: Cancer Res. 8, 653 (1948). — 28) Norpoth, L. usw.: Klin.Wschr. 31, 1005 (1953). — 29) Odin, L.: Mucopolysaccharides of Epithelial Mucus Chemistry & Biology of Mucopolysaccharides. Ciba Foundation Symposium 234 (1958). — 30) Pugh, B.L. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 79, 674 (1952). — 31) Richmond, V. et al.: Gastroenterol. 29, 1017(1955). — 32) Shay, H.: Gastroenterol. 10, 251(1948). — 33) Siplet, H. et al.: J. biol. Chem. 176, 545 (1948). — 34) Teichmann, W.: Z. ges. inn. Med. 7, 908 (1952). — 35) Tiselius, A. et al.: Biochem. J. 32, 814 (1938). — 36) Webster, D.R. & Komarov, S. A.: J. biol. Chem. 96, 133(1932). — 37) Wolf, S. et al.: J. nat. Cancer Inst. 13, 1025 (1932). — 38) Wolf, S. & Wolff, H.G.: Gastroenterol, 10, 251 (1948). — 39) 大井他：臨床消化器病, 3, 309(1955). — 40) 岸川：日本臨床, 14, 1147 (1956). — 41) 笹井：診療, 12, 1159 (1959). — 42) 篠田：日内会誌, 45, 348 (1956); 日消誌, 52, 431 (1955). — 43) 田崎, 古江：最新医学, 13, 3103 (1958). — 44) 谷野：岡山医誌, 66, 2485, 2491 (1954). — 45) 詹他：日消誌, 52, 431 (1955). — 46) 益川：GANN 43, 81 (1952). — 47) 宮本他：生物物理化学, 7, 88 (1960). — 48) 山川：日消誌, 52, 429 (1955); 日消誌, 51, 485 (1954). — 49) 井林：札幌医誌, 15, 231 (1959). — 50) 岩田：札幌医誌, 16, 32 (1959). — 51) 梅谷：日内会誌, 47, 141, 571 (1958). — 52) 遠藤：札幌医誌, 15, 119 (1959). — 53) 金沢：札幌医誌, 10, 71, (1956). — 54) 佐藤：札幌医誌, 10, 136 (1956). — 55) 富樫：札幌医誌14, 206 (1958). — 56) 能登：札幌医誌, 14, 224 (1958). — 57) 細川：札幌医誌, 15, 200 (1959). — 58)森本：札幌医誌, 15, 218 (1959). — 59) 吉川：札幌医誌, 14, 45 (1958); 12, 419 (1957). — 60) Wada, T. et al.: GANN 49, 249, 261, 271 (1958); GANN 52, 15, 27 (1961). — 61) Wada, T. et al.: Ärztl. Fors. 1, 231 (1959). — 62) 和田：日本臨床, 16, 175 (1958). — 63) 和田他：癌の臨床, 5, 925 (1958); 診断と治療, 44, 963 (1956).

（附）血型物質に関して

1) Aird, I. et al.: Brit. med. J. 2, 315 (1954). — 2) Balmer, R. H. & Jennings, D.: Lancet 1, 1219 (1957). — 3) Billington, B. P.: Lancet 2, 859 (1956). — 4) Buckwalter, J. A. et al.: J.A.M.A. 165, 327 (1957); J.A.M.A. 162, 1210(1956). — 5) Gregor, W.P. & Sortor, A.T.: Arch. intern. Med. 98, 136 (1956). — 6) Hogg, L. Jr. & Pack, G.T.: Gastroenterol. 32, 797 (1957). — 7) Køster, K.H. et al.: Lancet 2, 52 (1955). — 8) Manuila, A.: J.A.M.A. 167, 2047, 2053(1958). — 9) Sievers, M.L.: Am. J. Med. 27, 246, 255 (1959). — 10) Witebsky, E. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 49, 633 (1942). — 11) Aird, I. et al.: Brit. med. J. 2, 723 (1956). — 12) 氏家：札幌医誌, 16, 279 (1959).

IX. 胃液の免疫学的研究に関して

1) Barnard, R.D. & Coren, R.G.: Am. J. dig. Dis. 17, 311 (1950). — 2) 大内他：Tohoku J. exp. Med. 67, 131 (1958).; 日消誌, 51, 200 (1954); 日消誌, 50, 31 (1954); 日内会誌, 54, 476 (1954). — 3) 辻：医学研究, 24, 593 (1954). — 4) 辻：日消誌, 50, 29 (1953). — 5) 友田他：臨床外科, 6, 297 (1951). — 6) 益川：日消誌, 50, 19(1953).

X. 胃液内血清排出に関して

1) Barandun, S. usw.: Schw. med. Wschr. 90, 1458 (1960). — 2) Berg, E. usw.: Klin.Wschr. 39, 193 (1961). — 3) Chokas, W.V. et al.: Am. J. Med. 27, 125 (1959). — 4) Citrin, Y. et al.: New Engl. J. Med. 257, 906 (1957). — 5) Gordon, R.S. Jr. et al.: Ann. intern. Med. 51, 553 (1959). — 6) Gordon, R.S. Jr.: Lancet 1, 325 (1959). — 7) Fink, S. et al.: Gastroenterol. 32, 689 (1957). — 8) Holman, H. et al.: Am. J. Med. 27, 963 (1959). — 9) Jarnum, S. et al.: Gastroenterol. 38, 769 (1960). — 10) Parkins, R.A.: Lancet II, 7165, 1366 (1960). — 11) Schwartz, M. & Jarnum, S.: Lancet 1, 327(1959).

— 12) Steinfeld, J.L. et al.: J. clin. Invest. 36, 931 (1959). — 13) Ullberg, S. et al.: Acta med. Scand. 167, 421 (1960). — 14) Ulstrom, R.A.: Pediatrics 24, 521 (1959). — 15) Wetterfors, J. et al.: Acta med. scand. 168, 347 (1960). — 16) Young, W.F. et al.: Lancet 2, 85 (1959).

XI. その他（診断，病態生理，癌毒素等）に関して

1) Askey, J.M. Gastroenterol. 2, 1 (1944). — 2) Baker, B.L. & Clark, R.H.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 106, 65 (1961). — 3) Banga, I. & Balo, J.: Biochem. Biophys. Acta 40, 367(1960). — 4) Brenblum, I. & Fogel-Kaufman, H.: Cancer 11, 597 (1958). — 5) Berlin, R.: Acta med. scand. 144, 1 (1952). — 6) Bessman, S.P. & Bessman, A.N.: J. clin. Invest. 34, 622(1955). —7) Bordin, E.H.: Gastroenterol. 37, 457(1959). — 8) Bloomfield, A.L. & Keefer, C.S.: J. clin. Invest. 5, 295 (1928). — 9) Borme, C. et al.: Am. J. Cancer 33, 275 (1938). — 10) Brednow, W.: Z. ges. inn. Med. 11, 501 (1956). — 11) Daile, M.E. & Miller, E.R.: Gastroenterol. 5, 1 (1945). — 12) David, A. & Price, V.E.: J. Lab. & clin. Med. 55, 381, 386 (1960). — 13) Drablös, A. et al.: Acta med. scand. 140, 327 (1951). — 14) Erf, L.A. & Rhoads, C.P.: J. clin. Invest. 19, 409 (1940). — 15) Fabian, G.: Z. klin. Med. 131, 403 (1937). — 16) Friedman, M.H.F.: Vitamins & Hormones IX, 313 (1951). — 17) Goldeck, H. u.Rerny, D.: Med. Klin. 47, 245 (1952). — 18) Gray, S.J. et al.: Gastroenterol. 25, 56 (1953). — 19) Grenfield, R.E. & Priece, V.E.: J. biol. Chem. 209, 355 (1954). — 20) Groen, J.: J. clin. Invest. 16, 245 (1937). —21) Hoar, C.S. & Browning, J. R.: New Engl. J. Med. 255, 153 (1956). — 22) Hargreaves, A.B. et al.: Cancer Res. 12, 720 (1952). — 23) Hebbel, R.: J. nat. Cancer Inst. 10, 502 (1949). — 24) Heinkel, K. usw.: Dtsch. med. Wschr. 86, 325 (1961); Klin. Wschr. 38, 1032 (1960): Z. inn. Med. 11, 364 (1956). — 25) Helmer, O.M. & Fonts, P.J.: J. clin. Invest. 16, 343 (1937). — 26) Heinkel, K. u. Henning, N.: Dtsch. med. Wschr. 82, 691 (1957). — 27) Henning, N. usw.: Schweiz. med. Wschr. 87, 387 (1957); Klin. Wschr. 32, 1088 (1954). — 28) Henning, N.: Münch. med. Wschr. 98, 395 (1956). — 29) Henning, N. u. Heinkel, K.: Münch. med. Wschr. 97, 832 (1955). — 30) Henriques, V. u. Sörensen, S.R.L.: Z. physiol. Chem. 64, 120 (1910). — 31) Hicks, J.D. & Matthaei, E.: J. Path. Bact. 75, 473 (1958). — 32) Horn, R.C. & Ravdin, I.S.: J. nat. Cancer Inst. 13, 1049(1953). — 33) Ivy, A.C.: Gastroenterol. 28, 345 (1955). — 34) Joske, R.A. et al.: Quart. J. Med. 24, 269 (1955). — 35) Kampschmid, R.F. & McCoy, T.A.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 103, 869 (1960). — 36) Kapeller, A.R.: "The Effect of Sex Hormones on Histaminase, Ciba Foundation Symposium on Histamine" J. & A. Churchill, 272 (1956). — 37) Kornfield, H.J. & Werder, A. A.: Cancer 13, 458 (1960). — 38) Kline, T.S. & Becker, G.H.: Am. J. med. Sci. 240, 679 (1960). — 39) Lewinter, P. & Spiro, H.M.: Metabolism IX, 847 (1960). — 40) Levin, E. et al.: J.A.M.A. 156, 1383 (1954). — 41) Lorber, S.H. & Shay, H.: Gastroenterol. 28, 274(1955). — 42) Marshek, R.H. et al.: Gastroenterol. 24, 339 (1953). — 43) Miller, A. et al.: J. clin. Invest. 35, 1248 (1956). — 44) Morey, D.A.J. & Plummer, K.: Ann. intern. Med. 43, 1067, (1955). — 45) Norcross, J.W. et al.: Ann. intern. Med. 37, 338 (1952). — 46) Overzier, C.: Z. ges. inn. Med. 10, 461 (1955). — 47) Petzel, H. u. Moll, A.: Schweiz. med. Wschr. 90, 826 (1960). — 48) Räsänen, T.: Acta path. Microbiol. Scand. Suppl. 129 (1958). — 49) Ray, F.E. & Petero, J.H.: Brit. J. Cancer 5, 358, 364(1951). — 50) Rigler, L.G. & Erickson, L.S.: Radiology 26, 6 (1936). — 51) Scheurlen, P.G. usw.: Klin. Wschr. 38, 1075 (1960). — 52) Schindler, R.: J. nat. Cancer Inst. 1, 451 (1941). — 53) Schmidt-Voigt, J.: Med. Klin. 55, 2353 (1960). — 54) Seligson, D. & Hirahara, K.: J. Lab. & clin. Med. 49, 962 (1957). — 55) Smith, W.O. et al.: Gastroenterol. 39, 55(1960). — 56) Stempien, S.J. & Dagradi, A.: Gastroenterol. 27, 358 (1954). — 57) Watson, J. McD. & Netsky, M.G.: A.M.A. Arch. Neurol. 72, 426 (1954). — 58) Warren, S. & Meissner, W.A.: Gastroenterol. 3, 251 (1944). — 59) Winkelstein, E.I. & Summerskill, W.H.: Gastroenterol. 40, 56 (1961). — 60) Zacher, E.: Z. ges. inn. Med. 10, 475 (1955). — 61) Zamcheck,N. et al.: New Engl. J. Med. 252, 1103 (1955). — 62) Zubiran, J.M. et al.: A.M.A. Arch. Surg. 65, 809 (1952). — 63) 粟田口：日消誌，54, 238 (1957). — 64) 池見他：最新医学，11, 1 (1956). — 65) 岩鶴，前田：最新医学，5, 686 (1952). — 66) 岩鶴他：最新医学，13, 3106 (1958). — 67) 岩鶴：GANN 45, 643(1954). — 68) Ohuti, K. & Awataguti, J.: Tôhoku J. exp. Med. 67, 123 (1958). — 69) 大内：日消誌，47, 10(1950). — 70) 大井他：臨床消化器病学，5, 13 (1957)；最新医学，11, 281, 297 (1956).；日本臨床，13, 358

(1955)；臨床消化器病学，3，309 (1955)；日本臨床，12，45 (1954). ―71) 岡田：Nagoya J. med. Sci. 7, 91 (1933). ―72) 奥脇：日消誌，55, 745(1958). ― 73) 小笠原：臨床消化器病学, 8, 845(1960). ―74) 小野：内科宝函, 7，1 (1960). ― 75) 小野：内科宝函，6，751 (1959). ― 76) 小野他：GANN 48，91(1957)；GANN 46, 617 (1955). ― 77) 川原田：東北医誌，57，190 (1958). ―78) 久留：日本臨床，13，96 (1955). ―79) 児島：消化器病の臨床，2，561 (1960). ―80) 小島：臨床消化器病学，2，728 (1954). ―81) 近藤：名古屋医誌，82，422 (1960). ―82) Sato, H. et al.: Acta med. Univ. Kagoshima 1，166 (1959). ― 83) 佐藤，大沢：日本臨床，17，235 (1959). ― 84) Sato, H.: Proc. of the World Congr. of Gastroenterol. (Washington, D.C.) 981 (1958). ― 85) 佐藤，柚木：GANN 47，306 (1956)；最新医学，14，908 (1959). ― 86) 佐藤他：日消誌，54，239 (1957)：鹿医紀要，3，114 (1951). ― 87) 杉本：Tôhoku J. exp. Med. 64，271 (1956). ― 88) 関：十全会誌，38，1301 (1933). ― 89) 田坂：診断と治療，46，14 (1958). ― 90) 高野：慈恵医誌，73，2182 (1958). ― 91) 高山：東北医誌，57，339 (1958). ― 92) 田崎：綜合臨床，9，349 (1960). ― 93) 詹：慈恵医誌，71，1089 (1955). ― 94) 常岡：日本臨床, 13，351 (1955). ― 95) 寺島：東北医誌，59，24 (1959). ― 96) 長洲：消化器病の臨床3, 33 (1961). ― 97) 長与：日本臨床，16，1272(1958). ― 98) 中原，福岡：GANN 45，77 (1954). ― 99) 浜口，長洲他：綜合医学，14，560 (1957). ― 100) 正宗他：Tohoku J. exp. Med. 67，140 (1958)；Tôhoku J. exp. Med. 63，369 (1956). ― 101) 正宗，立木：綜合臨床，6, 1466 (1957). ― 102) 松尾：日消誌，58，219 (1961). ― 103) 松沢：慈恵医誌，74, 1170 (1958). ― 104) 松永：診断と治療，45, 111 (1957)；Jap. med. J. 1630，7(1955). ― 105) 増田：和歌山医誌. 9, 129 (1958). ― 106) 水沼：慈恵医誌，73，2245 (1933). ― 107) 三好他：日消誌，58，210 (1961). ― 108) 守他：消化器病の臨床，3，1 (1961). ― 109) 山形，増田：最新医学，14，965 (1959). ― 110) 山口：慈恵医誌，73，2492 (1958). ― 111) 医学のあゆみ：27, 542(1958). ― 112) 伊藤：札幌医誌, 14, 40(1958). ― 113) 遠藤：札幌医誌，12，74 (1957). ― 114) 佐藤他：消化器病の臨床，1，312 (1959). ― 115) 和田他：消化器病の臨床, 2, 53 (1960). ― 116) 和田：臨床の日本，4, 40 (1958).

第58回日本内科学会講演会(1961年)

シンポジウム
膠原病の臨床
司会者のことば

東京大学教授
大島良雄

Klemperer らにより diffuse collagen disease という common denomination が提案されて以来，凡そ20年を経過し，その名は臨床家にも親しいものとなつてきたが，その common denomination とされる組織病変の本態はなお未解決の問題を含んでおり，膠原線維が原発的に侵されるという考えは支持されず，膠原病という命名自体に対する批判が行なわれている．この名の下に包含される疾患の範囲にも学者により差異がある．我国においてもこの疾患群は種々の方面から繰返し既に検討せられているが，しかしこのシンポジウムは，従来広く膠原病として認められている6疾患すなわち全身性紅斑性狼瘡，結節性多発性動脈炎，全身性強皮症，皮膚筋炎，リウマチ熱およびリウマチ様関節炎を主対象として，あくまでも，生きた患者について全身との関連において器官の病態を追究する内科臨床医の立場から，この疾患群を比較し，このようなまとめ方にどのような意義があるかを検討してみることを目的として企画されたものであり，従つて病理学者や皮膚科学者の参加を敢えてお願いしなかつたのである．

さて小宮博士が検討せられたＬＥ現象はＬＥにかなりに特異的であることが確認せられ，リウマチ協会で討議せられた Rheumatoid factor も，他の膠原病において陽性に出る場合があるにせよ，著明な凝集のみを陽性と判定するならば，完成されたＲＡにのみ高率に認められることが明らかになつた．臨床的にも勝博士，本間博士らはＲＦが敗血症（亜急性心内膜炎）や他の膠原病に対し self limited な疾患であるという結論に達した．ＳＤにおける肺線維症や消化管Ｘ線像の異常は高率で，皮膚のこわばりにも劣らぬ特異的な所見である．即ち膠原病といつても LE, RF, SD, RA いずれも症例を重ねて，まとめて眺めるならば各々特徴のある疾患とみなされるが，しかも柴田博士が病理所見と臨床所見とを比較しつつ多数例について検討された結果が示したように，血管病変に焦点をあてるならば，膠原病に属する諸疾患には限りない移行型が認められた．矢野教授や私の教室の研究成績も，最も普遍的な膠原病であると共に，他の仲間からとび離れて著しい関節病変を臨床的に示すＲＡが，しさいに検討するならば全身病として心，肺，腎の如き内臓にも，血漿蛋白像にも他の膠原病と移行する病像を呈することを示した．種々の同種抗体の存在や，本態はともかくとしても，いわゆる西村反応の示す抗リウマチ剤の代謝異常，ステロイドや抗マラリア剤等の有する共通の対症的な治療効果からも膠原病に属する諸疾患が一つのまとまりをつくつており共通の呼び名が臨床の実際面においても必要であることがうかがわれた．東大病理学教室の剖検成績は，諸国の報告と同様に，これらの疾患が近年増加してきたことを示しており，国民の罹病率からみても臨床家にとつて膠原病を理解せずには日常

の診療を行なうわけにはゆかない．シンポジウムを分担せられた各講演者の方々の多年の研究を意をつくして報告するには時間が不充分であつたかもしれないが，このシンポジウムが現段階における膠原病の臨床像と研究成果を概観するのに少しでも益する所があるならば，更にまた今後の研究を進める足がかりを見出すよすがとなることができたならば，分担者並びに司会者の望外の喜びとする所である．

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シンポジウム

膠原病の臨床

I. 膠原病諸疾患の臨床病理
―殊に血管炎の立場から―

東京大学医学部冲中内科教室
柴田整一

I. 緒言

いわゆる膠原病は数少ない特殊な疾患の如く考えられがちであり，かつなかなか真の実体がつかみにくいものであるが，今回全国諸大学及び大病院の内科,皮膚科,小児科にアンケートをお願いしたところ第1表の如く決して少なくなく，全国に亘つてみられていることが判明した．更にこの点は後に述べる如き全国大学病理学教室及び大学病院病理部よりいたゞいた多数の剖検材料及びその臨床資料の調査からも確かめられた(第6表).

さて一般に膠原病は全身性紅斑性狼瘡（以下S.L.Eと略す），結節性動脈周囲炎（以下 P.N.と略す），強皮症，皮膚筋炎，リウマチ熱，リウマチ様関節炎の6疾患の代名詞の如く考えられており，今回のアンケートの結果もほゞこれに一致する．

しかし我々の検索を許された全国剖検材料につき膠原病の診断の根拠をアンケートしてみると第2表にみる如く，これら6疾患のうちで現在皮膚病変の現われる前にすでに内科的に診断を下し得るのは S.L.E. のみであり，その他の強皮症，皮膚筋炎などは内科で扱う場合にも診断は皮膚科的な見地に立つている．P.N. は皮膚結節乃至剖検後の病理所見に診断の基礎を求めている．

即ち現在内科疾患としての論廓の明らかにされているものは，僅に S.L.E. のみであり，他は同一レベルで論じ得ない．その為内科臨床ではいろいろと困難な問題・疑問が生ずる事になる．

以下これらの問題につき論じてゆきたい．

第1表．膠原病諸疾患（ロイマ以外）の分布（アンケート資料による）



第2表．膠原病の診断の根拠（アンケートによる）

		SLE		硬皮症		皮膚筋炎		PN+汎血管炎	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚症状	紅斑	79	76.7			4	24		-
	硬化			15	54				
LE細胞		47	45.7						
臨床所見		43	41.7	11	39	14	82	10	36
生検所見	皮膚	8	7.8	14	50	6	35	1	4
	筋肉					8	47	1	4
	腎臓	4	3.9						
	不明					8	47		
ワ反応		1	1.0						
胸部レ線				2	7				
筋電図						5	29		
尿中クレアチン						3	18		
剖検		2	19	1	4	1	6	20	71

第３表．いわゆる膠原病（ロイマ以外）の冲中内科症例（入院症例）

疾患名	生存及び非剖検例	剖検例	計
SLE	5	6	11
硬皮症	20	0	20
皮膚筋炎	4	1	5
結節性動脈周囲炎	1	0	1
ウェーゲナー肉芽腫	0	1	1
所謂汎血管炎	2	3	5
T. T. P.	0	1	1
ウェーバークリスチャン病	1	0	1
大動脈弓症候群の一部	3	1	4
其の他	10	1	11
計	46	14	60

II. 血管炎の提唱－自験例よりの考察－

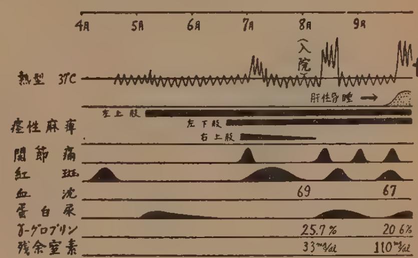
膠原病諸疾患を実際に冲中内科教室で多数扱つてみると，第３表にみる如く定型的な例の他に，これらのいずれにも入れられないが，しかも著しく近縁な位置を占めると考えられる症例に接することが少なくない．

例えば，Aortic Arch 症候群は膠原病とは全く別のカテゴリーに属すると考えられているが，我々の経験した15例のうちには多年関節リウマチとして整形外科で扱われ，関節穿刺を繰返し受けていた症例などをも経験している．本例では皮下に結節を多発し，その生検により見事な血管炎像を見出し得た．

又ウェーバークリスチャン氏病は脂肪組織の非化膿性 Panniculitis とのみ考えられ勝ちであるが，我々は膠原病を思わせる諸症状を呈し，かつ上大静脈症候群を伴つた本症を経験している．本例は皮下結節の生検によりこの Panniculitis の特徴を見出したのみでなく，はげしい血管炎像をもその附近に証明し得た．なお文献的にも本症に心筋硬塞を伴つた症例等[4] の報告が近年増している．

又次の症例（第４表）は，27才の男性[5] で発熱，関節痛，紅斑，血沈促進，蛋白尿，γ-グロブリン増加など膠原病を思わせる症状を呈し，その他内頸動脈閉塞症（デニー・ブラウン症候群）を

第４表．添　○，27才，男
臨床診断：　内頸動脈閉塞症＋亜急性黄色肝萎縮症
病理診断：　Endarteritis obliterans generalisata



伴い，最後に亜急性黄色肝萎縮症で死亡した症例であるが，剖検の結果，全身性の閉塞性血管内膜炎[23]（ビュルゲル氏の全身型とも考えられる）である事が判明した．ところで本例には，L.E. 細胞（－）であり，かつS.L.E.とは臨床的にも全く考えられない症例であるのに，脾臓に典型的ないわゆる Onion-Skin が見出されている．周知の如くこの所見は一般には S.L.E. に特徴的であると考えられているが，その点を再検討する上にも誠に示唆に富む症例と云えよう．

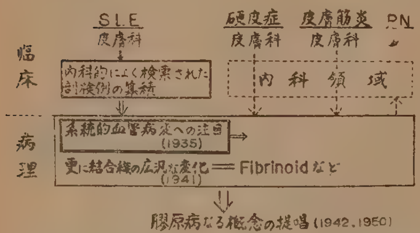
このような経験を重ねると，内科実地臨床の立場ではこれらの症例を膠原病から劃然とわけて，これと全く異なつた見方で扱つて行く事は，膠原病諸疾患の原因が何れも不明の現在あまりにも概念的であり，いろいろと無理の生じて来る事がわかる．

そこで我々は臨床を主とした立場から，“膠原病”なる枠にとらわれずにより広くこれらを一括してみてゆくべきであると考え，血管炎[6)~9)] なる包括概念を提唱して来た．

こゝでその必然性を理解するためには，まず Klemperer らの膠原病なる概念提唱までの歴史を簡単にふりかえつてみる必要があろう．

この概念出発の基礎は周知の如く S.L.E. である．第５表に見る如く，1935年 Baehr と Klemperer はまず敗血症様の病像を呈して死亡する一群の症例の中に S.L.E. 紅斑を有するものが少なくないことに気づき，内科的によく検索されたこ

第5表．膠原病なる概念の提唱されるまで（模式図）



れら23例の剖検結果から，全身の系統的血管病変を S.L.E. の特徴的病変として注目した[10)11)]．次いで1941年には全身結合織の広範な病変（いわゆる Fibrinoid 変性を中心とする）を見出し，これをもつて先の血管病変をも一元的に説明しようと試みた[12)]．更に S.L.E. にみられるこれらの病変と形態学的に類似した所見が強皮症，皮膚筋炎等の剖検例の中にも時として見出されることに気づき，純病理学的な立場から（しかし又，臨床家をも明確に対象として）これらの諸疾患を膠原病なる概念で一つにまとめる事を提唱したわけである（1942年[2)]，1950年[1)]）．従つて臨床の立場からみるとき，P.N.，強皮症，皮膚筋炎などは，図の点線で示す如く，もつとも大切な内科レベルでの検討を経ることなく，単なる形態学的類似のみで直ちに S.L.E とむすびつけられているわけである．

ところで，一方この概念提唱の根拠たる Fibrinoid 変性その他についての Klemperer らの考え方自体—即ち Fibrinoid 変性は膠原線維及び基質の物理化学的変化であると考える—が近年否定されるようになり，一次的意義を失つて来たため[13)~16)]，現在臨床に直結した病理所見として重要なのは結局はじめに着目された系統的血管病変のみということになつて来る（こゝで Klemperer らが第一報[10)11)]では Fibrinoid 病変を全く問題にしなかつた点は誠に興味深い）．

確かにこれら諸疾患症例の少なくとも一部は S.L.E. と明らかに類似した血管病変を有しており，これらは又臨床的にも発熱，血沈促進，γ-グロブリン増加など S.L.E. と著しく共通したものを有している．しかもすべて原因不明である．こゝにこそ膠原病なる病理概念が多くの欠点を有し乍らも，今日までともかくも臨床にアッピールして来た理由が存在する．従つて Klemperer がはじめてこの概念を提唱した真の目的を臨床の側であやまりなく利用して行く為には，膠原病という枠にとらわれずに，この血管病変という線でこれら症例を見直す事が必要と考えられる．

このような見方に立つ時，当然我々が自験例としてあげた如き，膠原病諸疾患の近縁に位する諸症例も包括されて来る事になるであろう．臨床の立場を主とするならば現在の段階では，このようなものを一つのまとまつた見方で扱つて行く事が最も必要と考える．

我々があえて血管炎なる臨床病理概念を提唱して来たゆえんである．

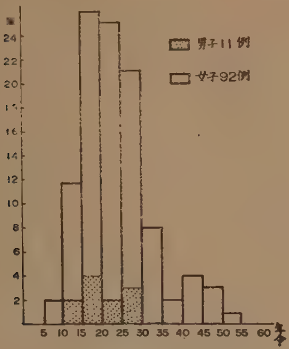
III. 全身性紅斑性狼瘡（S.L.E.）の臨床

我々は自験例の経験にもとづき上述のような見方を提唱して来たわけであるが，この度第6表に見る如く，全国諸大学及び大病院の絶大なる御好意により多数剖検例での臨床資料及び剖検材料の御提供をいただいたので，これにより同じような見方が一般に成り立ちうるか否かを確かめようと試みた．現在の段階では，膠原病諸疾患症例を集め，統計的に扱うには残念乍ら臨床例のみでは正確な姿をつかみえない．どうしても正確な臨床資

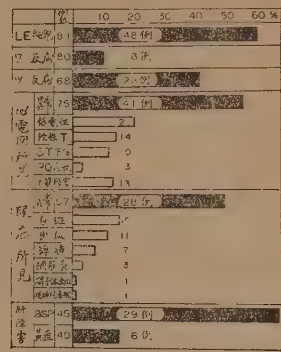
第6表．全国主要病院より資料の御提供を戴いたいわゆる膠原病（ロイマ以外）症例

疾患名	臨床資料を戴いた症例	剖検資料を戴いた症例	計
SLE	106	137	146
硬皮症	33	35	40
皮膚筋炎	17	16	21
結節性動脈周囲炎	14	12	14
ウェーゲナー肉芽腫	6	8	8
所謂汎血管炎	22	22	22
T.T.P	5	8	8
ウェーバー・クリスチャン病	8	7	8
其の他	6	30	30
計	217	275	307

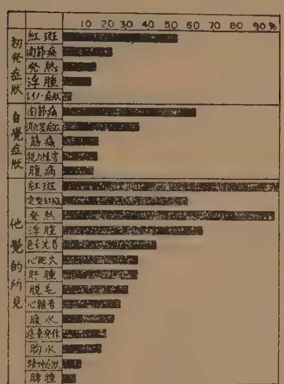
第7表. ＳＬＥの発病年令（103例）



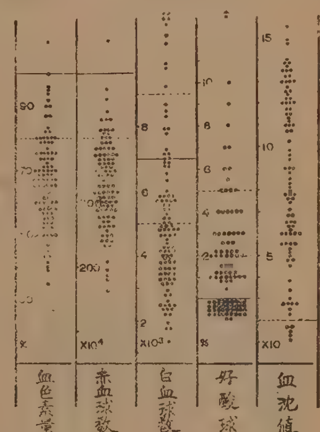
第9表. ＳＬＥ臨床検査成績



第8表. ＳＬＥの臨床症状



第10表. ＳＬＥの血液像及び血沈（入院時）

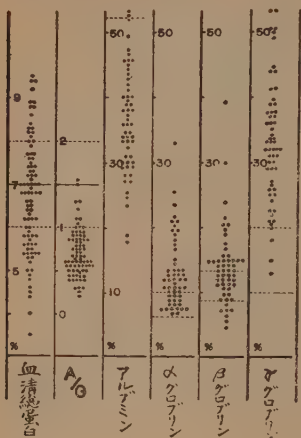


料と対比しえた剖検症例に限定する必要を痛感する.）

前述の如く S.L.E. のみは臨床概念が確立しておりすべての基礎であるので，まず臨床的にＬＥ細胞，病理的にはヘマトキシリン体の存否を大きな参考指標として十分用いうる剖検症例 103例を選び，まずこれのくわしい分析を試みた.

S.L.E は第7表の如く10才から30才までの若い女性に圧倒的に多く，男子には非常に少ないが発病年令はほゞ同じである. 臨床症状は頻度に従つて一括すると次の第8表の如くになる. 即ち紅斑，関節痛，発熱等で初発する例が多いが，こゝで強皮症に先行する事が多いとされているレイノー症状で初発する例が S.L.E. でも少数乍ある事は注目に価する. 次に他覚的所見の項で注目されるものは，皮膚科でも本症のものでないとする. 非定型的紅斑を示す例が少なくないという点である. 又定型的な紅斑にしても全経過のうちのごく一時期にしか出現しない例が著しく多い. これらの点は診断に当つて注意すべき点であろう. 発熱は殆ど 100%にみられるが，これは本症が初期の頃は敗血症と見誤られていたという事実からもよく理解出来る. 脱毛もその変色と共に本症を疑う上に役に立つ症状である. その他痙攣発作や精神症状を呈する場合が時にあり，そのためはじ

第11表. ＳＬＥ血清蛋白像（入院時）



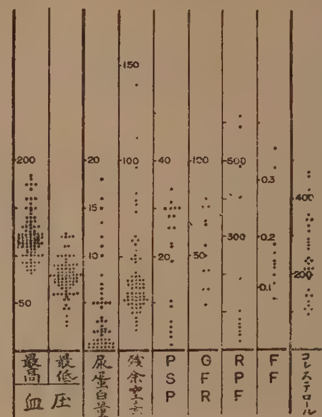
第12表. ＳＬＥの尿所見（入院時）

		－	±	＋	卄	卌	陽性率 %
尿蛋白定性		7	0	18	32	35	84
尿沈渣	赤血球	20	6	36	21	13	73
	白血球	10	7	46	17	14	82
	円柱	34		48	7	2	63

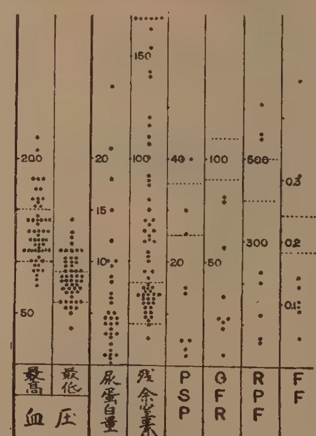
死亡前

		－	±	＋	卄	卌	陽性率 %
尿蛋白定性		4	3	13	36	47	94
尿沈渣	赤血球	10	10	36	27	17	80
	白血球	7	6	39	20	25	87
	円柱	25	／	65	／	／	72

第13表. ＳＬＥの血圧及び腎機能（入院時）



第14表. ＳＬＥの血圧及び腎機能（死亡前）



め精神科領域で扱われる症例も少なくない．又腹水，胸水等を伴う例が多い点は周知の事である．

次に第９表にみる如くＬＥ細胞は59％の陽性率を示す．今回のこの成績は，外国諸家の成績に比してやゝ低いが，集計によるものであり，従つて検査手技も一定していないから無理からぬことといえよう．falsch positive で知られているワッセルマン反応は10％の陽性率を示した．

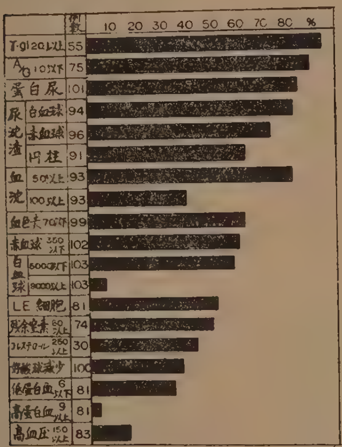
次に心電図，肝機能，眼底所見等にも表の如く異常所見を示すものが多い．これらは本症の全身疾患としての特徴の一端を示すものといえよう．

次の第10表は血液像及び血沈を示すが，貧血と白血球及び好酸球の減少，血沈の高度促進が注目される．血清蛋白像では第11表にみる如く A/G の低下と γ-グロブリンの増加が著しい．第12表は入院時及び死亡前の尿所見をまとめたものであるが，尿蛋白は入院時すでに84％の陽性率を示している．尿沈渣においてもすべて高度の異常を示しているが，殊に白血球の増加が注目される．このように尿所見がごく初期から陽性になるものの多い事は，本症を疑う上に大切な点である．

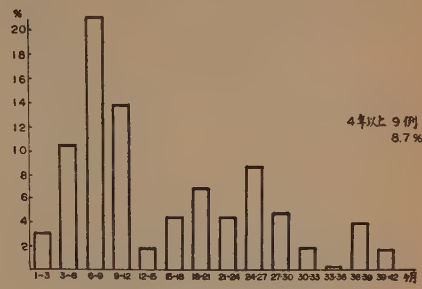
第15表．膠原病の死因（アンケートによる）

	SLE		硬皮症		皮膚筋炎		PN+汎血管炎	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
心死	36	34.9	18	64	6	37	9	35
腎死	25	24.2	3	11	0	0	8	31
脳死	17	16.5	0	0	1	6	3	12
肺死	15	14.6	5	18	3	18	3	12
その他及不明	10	9.7	2	7	6	37	3	12

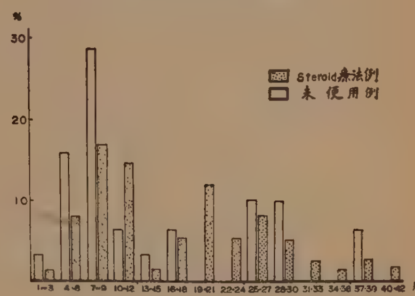
第16表．ＳＬＥの臨床検査成績（103例）



第17表．ＳＬＥの発病より死亡迄の期間（103例）



第18表．Steroid 療法の効果
S.L.E. 死亡率に及ぼす影響（103例）



血圧と腎機能を入院時と死亡直前とで比較してみると（第13，14表）入院時に比して死亡直前には残余窒素値の上昇と腎機能の低下を示す例が多い．この点は第15表に示す如く，本症の死因で腎死が心死に次いで高率に見られる事と一致する．尚本症に見られる腎機能の低下は死亡の僅か１カ月位前に急速に現れる事が多く，従つて尿所見と平行しないことが多い．

以上述べて来た検査成績を頻度の順に一括表示したものが第16表である．

次に発病から死亡までの全経過年数をまとめてみると第17表の如くなる．１年以内に死亡する例が圧倒的に多い．ところが第18表にみる如く，近年ステロイド剤の普及によりその経過年数は大幅に延長しつゝある．

次に第19表は S.L.E. の診断が確定するまでに下されていた臨床診断の推移を頻度の多い順にならべたもの（但し剖検例のみ）であるが，この表はそのまま本症臨床像の多様性を示しているといえよう．注目される事は，米国 Harvey の統計（但し剖検例はそのごく一部）では第20表[17]にみる如くリウマチ熱及びリウマチ様関節炎と診断されている場合が最も多いが，我が国では腎疾患関係の診断が多くみられる事であり合計60%以上にも達している．本症がこの様に多様な腎疾患の姿で現れるという事は，一面から云えば本症のかなりの数が通常の腎疾患として見過されている可能性を強く示唆しているといえよう．我々もこの様な症例を幾例か経験している．ことにネフローゼ症候群を呈する例においては，本症の特徴が一見全く被い隠されている場合が少なくない．

ところで S.L.E. にはこれら多様な腎疾患の姿

第19表. ＳＬＥ臨床診断の推移（103例）

○急性及び慢性腎炎	42
リウマチ様関節炎	25
○ネフローゼ症候群	12
円板状紅斑性狼瘡	12
リウマチ熱	11
敗血症	10
結核	10
肋膜炎	9
○腎盂炎	6
肺炎	6
心内膜炎	4
薬疹	4
梅毒	3
チフス	3
血栓性栓球減少性紫斑病	3
紫斑病	2
心疾患	2
癲癇	2
精神病	2
レイノー氏病	2
強皮症	1
脈なし病	1
腎疾患計	60

第20表. ＳＬＥ臨床診断の推移（Harvey）[17]

1. Rheumatic fever
2. Rheumatoid arthritis
3. Other disorders involving the skin
4. Latent syphilis
5. Idiopathic thrombocytopenia
6. Anemia due to other causes
7. Leucopenia due to other causes
8. Pleurisy due to other causes
9. Virus pneumonia
10. Raynaud's disease
11. Fever of unknown origin
12. Acute nephritis
13. Epilepsy
14. Acute psychosis
15. Drug reaction
16. Septicemia
17. Dermatomyositis
18. Lymphoma
19. Scleroderma
20. Tuberculosis
21. Trichinosis
22. Brucellosis
23. Bacterial endocarditis
24. Functional illness

第21表. ＳＬＥの糸球体病変

糸球体腎炎の型		例数	%	(%)
急性腎炎型	急性腎炎	11	120	14(15.3)
	急性腎炎＋Wire loop	3	33	
亜急性腎炎型	亜急性腎炎	13	141	47(51.1)
	亜急性腎炎＋Wire loop	34	370	
慢性腎炎型	慢性腎炎	2	22	2(22)
	慢性腎盂腎炎	(1)	(11)	
膜性腎炎型	膜性腎炎	7	76	14(15.2)
	膜性腎炎＋Wire loop	7	76	
メザンギウム増殖型(結節性)		4	43	
壊死性糸球体腎炎型		2(4)	2.2(6.4)	
Kimmelstiel－Wilson 型		1	11	
糸球体変化の少ない型		8	87	
細尿管壊死の著明な型		(3)	3.3	

を臨床的に見出すのみでなく，第21表に示す如く剖検所見においても普通の腎炎に殆ど一致する様々な型が見出されるのである[19)27)28)]。これらは合併疾患として片づけられていた時期もあつたが，現在剖検 103例からこれだけ高い頻度に，しかもあらゆる型の像が見出されるという事実は本症の血管病変の立場から，はじめて理解が可能であろう．

その他強皮症やレイノー氏病の診断，或は脈なし病の診断等，他の膠原病の診断を下されている場合が少数乍らある事が注目される．先の Harvey らの表にもこれらはかなりの頻度に見出されている．この事実は膠原病相互の合併例を調査した我々の成績（第22表）と合せ考える時，皮膚筋炎や強皮症或は T.T.P. 等の疾患独立性について当然一つの疑問を提示するものといえよう．

その他W氏反応疑陽性を示して，梅毒の診断を下されている例や，血小板減少により紫斑病の診断を下されている例も見出される．更に癲癇の診断も２例にみられているが，諸外国で報告をみる舞踏病は，我々の剖検材料調査では見出されなか

第22表. 膠原病相互の合併診断

ＳＬＥ＋ＰＮ	6
ＳＬＥ＋ＴＴＰ	4
ＳＬＥ＋皮膚筋炎	2
ＳＬＥ＋強皮症	1
ＳＬＥ＋脈なし病	1
リウマチ様関節炎＋ＰＮ	4
ＰＮ＋ＴＴＰ	2
強皮症＋ＰＮ	1

つた．円板状紅斑性狼瘡からの移行は本症の成因とも関連して，絶えず問題になつている点であるが，我々の今回の調査では，皮膚病変の特徴から皮膚科で円板状紅斑性狼瘡という診断を既往で下されていた例は12例であつた．

IV．全身性紅斑性狼瘡(S.L.E.)の病理

さて1935年の Klemperer の報告[10)11)]以来，病理学的には一般に Wire-loop 病変や onion-skin が Pathognomonic な所見であるかの如き考え方が今も行なわれているが，これは周知の如く L.E. 細胞など発見以前の臨床診断規準に基づいている．そこで L.E. 細胞やヘマトキシリン体など本症特有の現象が新たに有力な武器として次々に加えられている現在[20)]，臨床の立場から本症の病理像の再検討が必要と考え，前章で扱つた 103 例の病理所見を検索することとした（現在ではこのようなとりあげ方によりはじめて，ステロイド療法などによる影響をこえた真の本症病理所見をあやまりなく判断し得ると考える）．まず病理所見を総括すると第23表の如くであり，Libman-Sacks 型心内膜炎がほぼ 32% に見られる．こゝで僧帽弁が圧倒的に多いが，しかし他の各弁にもそれぞれかなりの頻度に見出される．殊に 2 カ所以上の弁に現れる場合が29%もある点を指摘しておきたい．又脳出血が35%に見られる．これらの成績は，本症の血管系の障害という立場から誠に興味深い．こゝで脳出血の症例の中には普通の脳卒中の場合と全く同様な臨床症状のみが表面に出ている場合が少なくない．

第23表．ＳＬＥの病理所見（肉眼的）

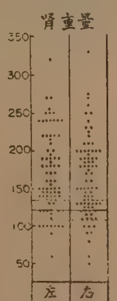
Libman-Sacks型心内膜炎（89例中）	28例	31.5%
僧帽弁	23	82.1%
三尖弁	10	35.7
肺動脈弁	5	17.8
大動脈弁	1	3.6
二個所以上	8	28.6
脳出血（52例中）	18	34.6%
リンパ節腫脹（80例中）		
系統的腫脹	15	18.8%
局所的腫脹	36	45.5%
体腔液貯溜（84例中）		
心水	51	61.5%
胸水	40	48.2
腹水	42	50.0
心嚢癒着（84例中）	18	21.4%
消化管粘膜の浮腫（77例中）	34	44.1%
消化管粘膜の出血（77例中）	46	59.7%

体腔液貯留は，心水，胸水，腹水それぞれ50%前後の発現率を示している．

次に血管病変の検索にあたつては前章にも論じた如く，腎がこれを最も高頻度に示すことが明らかなので，腎を選び，全例の病理組織標本を作成し，その病変を精細に比較検討した．勿論必要な症例では他臓器の所見をも参照した

こゝでまず主要な腎病変を一括すると第24表の如くである．腎は殆ど全例150～200ｇに腫大している．ヘマトキシリン体は本症特有のもの[18)29)]であることが近年繰返し確認されているが，我々の検索でも表の如く腎のみですら92%と高率に見出される．たとえ腎に見出されない場合でも他の臓器(例えば肺や心)には存在するという場合も少なくない．従つてこれらと臨床面での血漿中ＬＥ細胞の検出と合せて検討すれば，本症診断の輪廓は正確なものとなつて来る．次に本症の Pathognomonic な所見の如く考えられがちな Wire-loop は69%に見出されるに過ぎない．Hyalin thrombi も59%にみられるにすぎない．尚基底膜の著しい肥厚が本症では特徴的所見として近年注目されているが，電子顕微鏡的な研究で[21)]はこの肥厚はネフローゼ症候群の場合よりも高度で，普通腎の 4～6 倍にも達する場合のある事が知られている．

第24表．ＳＬＥの腎病理所見　腎組織学的所見



ヘマトキシリン体	72例中	66例	92%
糸球体病変			
Wire loop	91例中	63例	69%
Hyalin Thrombi		45例	51%
基底膜肥厚			
限局性係蹄壊死			
限局性糸球体炎			
核崩壊像			
Fibrincid			
尿細管病変			
間質性病変			
血管病変	97例中	90例	93%
Fibrinoid			
内膜肥厚			

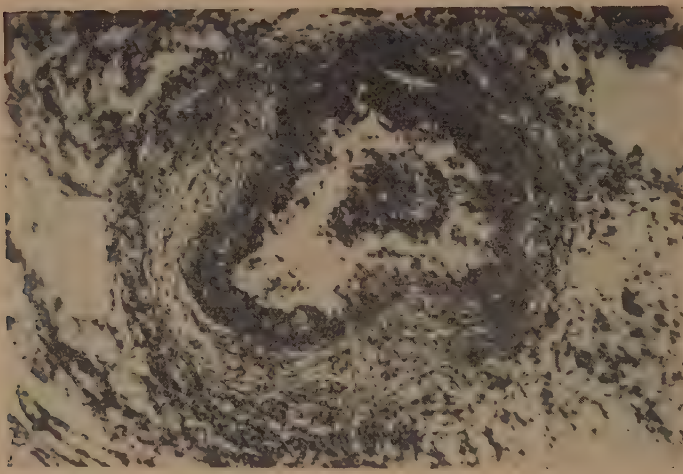


写真1．P.N. 型 P.A.S. 染色
全層炎とフイブリノイド物質の沈着が著明である．

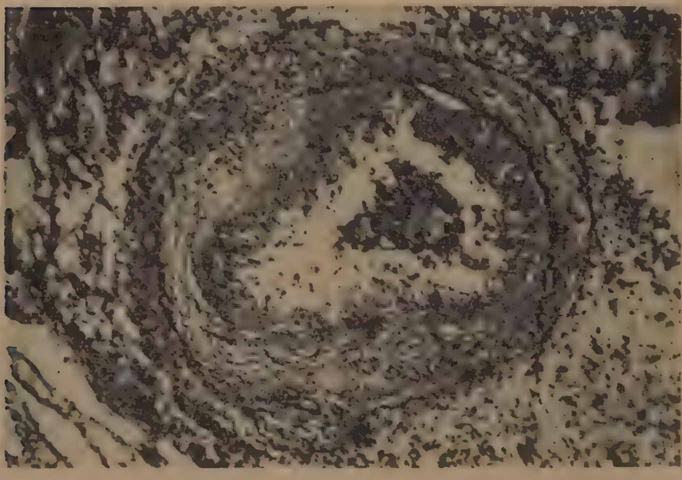


写真2．P.N. 型 E.V.G. 染色
弾性板の破壊が明らかである．

次に糸球体病変は先の第21表に示した通りであるが，急性，亜急性，慢性とあらゆる段階のびまん性糸球体腎炎像がみられるのみでなく，更にKimmelstiel-Wilson 型が1例，殆ど全く糸球体変化を欠く例が5例見られる点等が注目される．

次に血管病変の程度は症例により実に様々である．変化の強い順から示すと，1結節性動脈周囲炎の像を示す（写真1，2）：勿論この場合明らかに弾性板の断裂を伴い，かつ fibrinoid の沈着をも伴つている．尚中等大以上の血管にも変化は及んでいる．このような P.N. 像は腎のみでなく他の臓器，例えば腸管壁などにもよく見出され，従

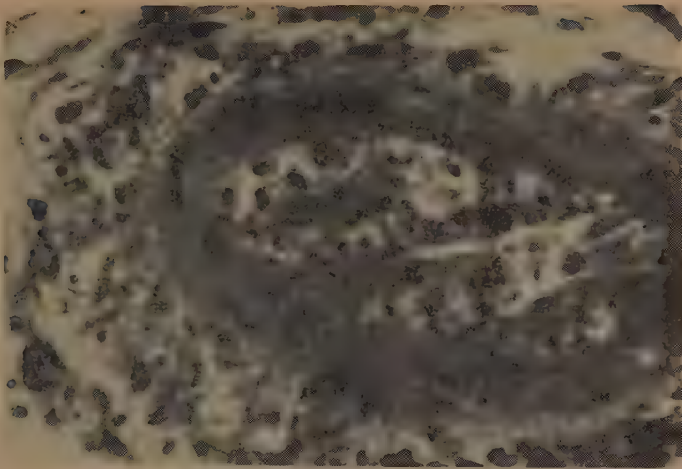


写真3．汎血管炎型　H.E. 染色
フィブリノイド物質沈着を伴う全層炎



写真4．汎血管炎型　E.V.G. 染色
たゞし弾性板はよく保たれている．

つて全身に検診が P.N. とされている例が少なくない．2それよりやゝ強い汎血管炎像を示す型（写真3，4）：この場合にも小血管のみならず，中等大以上の血管にも変化が高度にみられる点に注意する必要があろう．3 Fibrinoid 沈着型（写真5）：血管壁に著しい Fibrinoid 物質の沈着を示すが，細胞浸潤はあまり高度でない．4 内膜肥厚型（写真6）：内膜肥厚を主とする変化で一見硬化性変化ないし[illegible]型に近い所見を呈する．この型は Klemperer も本症でよくみられる

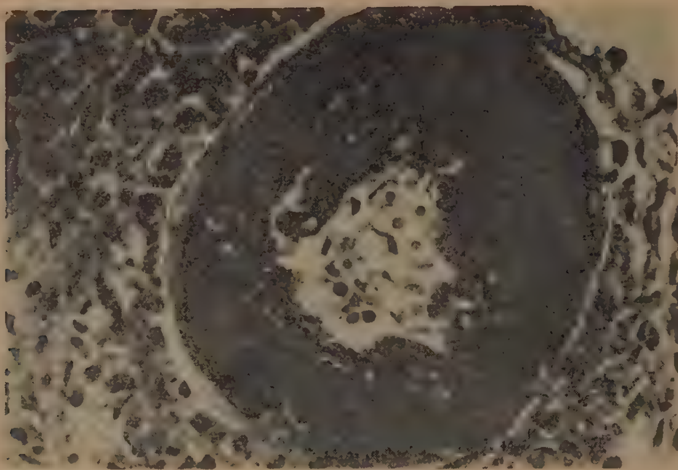


写真5．フィブリノイド沈着型　P.A.S. 染色
内膜下に著明なフィブリノイド物質の沈着をみる．血管周囲細胞滲潤を伴なう．

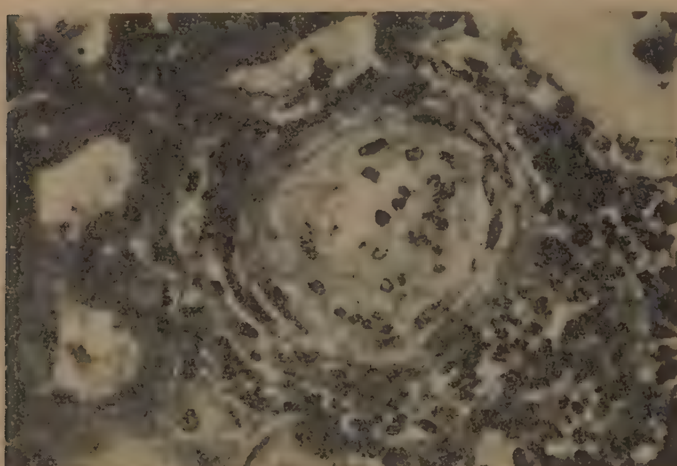


写真6．内膜肥厚型（その1）．H.E. 染色
著明な内膜肥厚と軽度細胞滲潤がみられる．

と指摘している．次にこれと近い型で Elastose 型とも称すべき弾力線維増殖の著しい群（写真7）がある．⑤単なる血管拡張型（写真8）：　これは小血管等でよくみられ，Klemperer らも本症特徴の一つと指摘している所見である．

尙，血管周囲結合織の増殖が，どの型にもかなり特徴的な所見としてみ出される．

ここで以上述べた如き血管病変が決して小血管のみでなく，かなり太い血管にまで及んでいる点は，Klemperer らの報告[11]と異る重要な点であ

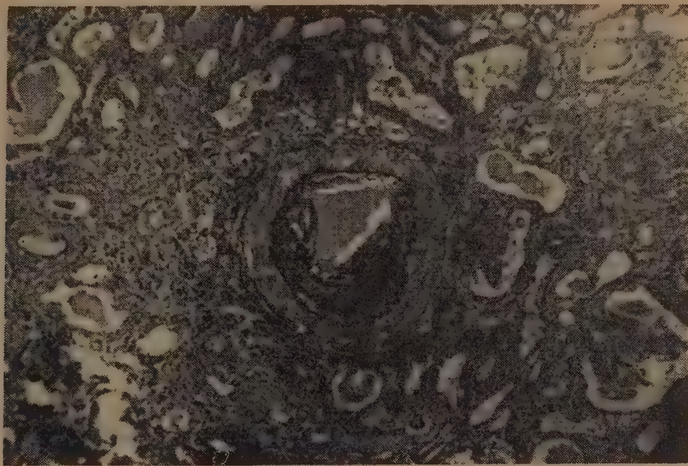


写真7．内膜肥厚型（その2）．E.V.G. 染色
殊に Elastose 型ともいうべき弾性線維の強度増殖をみる．

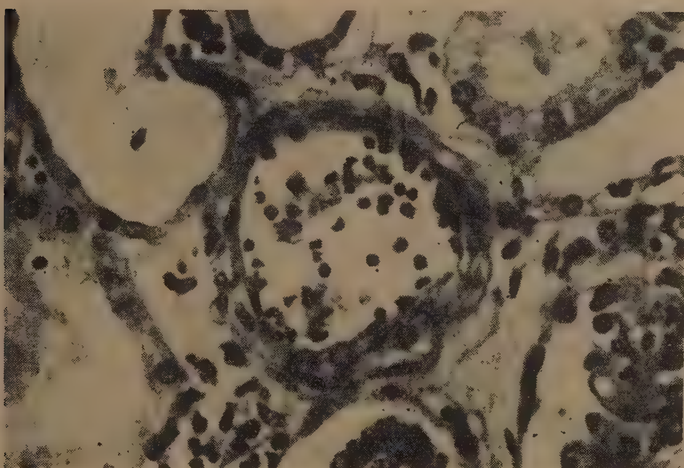
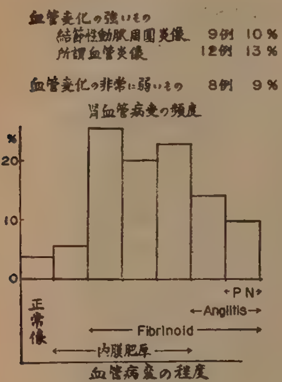


写真8．単なる血管拡張型．H.E. 染色
拡張の外には，殆ど所見をみない．

ろう．

さて先に述べた糸球体病変の程度をも加味した上で，全例を血管病変の強度の順に並べてみると，次の第25表の如くなる 横軸の右端には変化の最も強い P.N. 像を示す群をおき，順次左へ汎血管炎の群，フィブリノィド群，内膜肥厚群とならべ，左端には変化の殆どみられない群をおく．縦軸には頻度をおいた．このようにして並べてみると図の如く，ヒストグラムとして連続的に画きうる事を見出した．こゝで大切なのは図の左端にみ

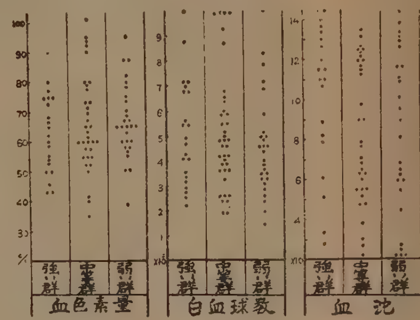
第25表. ＳＬＥ腎血管病変（90例）



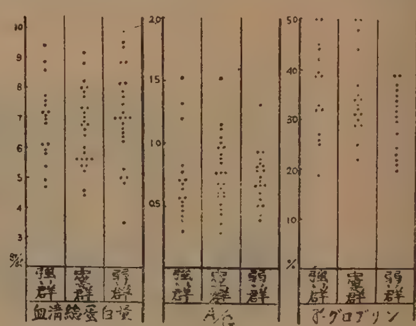
第26表. 血管変化の少ない群の臨床検査成績
（８例）

症例	年令	性	高熱	紅斑		LE細胞	尿所見		血沈	血液所見				血漿蛋白	
				定型	非定型		蛋白	沈渣		血色素	赤血球	白血球	好酸球	A/G	γ-Gl
1025	34	♀	+	+	+	+	++++	+	65	63	311	3400	2		
1039	42	♀	+	+	+	−	+	+	78	78	274	4800	1		37.8
1057	21	♀	+	+	−	−	+	+	81	59	270	4200	0	0.81	20.6
1085	21	♀	+	+	−	−	+	+	130	82	368	6900	0	0.56	37.3
1088	14	♀	+	+	−	−	++	++	55	67	412	4500	2	0.8	
1111	16	♀	+	+	+	+	+	+	112	58	238	4600	3		34.9
1146	32	♀	+	+	+	−	++	++	60	50	305	3100	3	0.67	
沖103	23	♀	+	+	+	+	+	±	125	69	306	2500	5	0.75	34.4

第27表その１. 腎血管病変の程度と臨床検査成績(1)
（ＳＬＥ 103例）



第27表その２. 腎血管病変の程度と臨床検査成績(2)
（ＳＬＥ 103例）



る殆ど血管病変を見出し得ない群の存在と，右端のP.N. の組織像に一致する群の存在とである．まず左端の殆ど変化を示さない群８例のデータは第26表に見る如くであり，明らかに S.L.E. としてのデータが揃つている事がわかる．

又図の右端の P.N. の組織像を示す症例も，このヒストグラムが明らかに連続性を示しており，かつ，小血管のみならず中等大以上の血管にも明らかに病変が連続的に見出されているのであるから，本症自体の病変であると位置づける事が出来る．

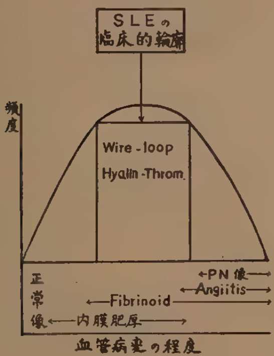
しかも第27表その１，その２の如く全例を組織像の強い群と，中等度の群と，弱い群とに分けておのおのの臨床像を比較してみると，各群の間に有意の差を認めえない．この点は仲々大きな意義があるように思われる．なぜなら後述する如く，組織像から定義づけられている現在のいわゆるP.N. の臨床像が症例により実に様々であること，即ち少なくとも血管病変の場合，一定の組織像から一定の臨床像を期待出来ないことをこれによりよく理解しうるからである．

尚 Wire-loop や Hyalin thrombi など一般に本症に特徴的として指摘されている糸球体の病変は次の第28表にみる如く，腎血管病変の中等度の群と明らかな相関を示している．この両者の関係はシェーマにしてみると第29表の如くなろう．

第28表．腎血管病変と Wire-loop および Hyalin thrombi

		Wire-loop lesion							Hyalin-Thrombi					
		−	±	+	++	+++	陽性/総数	%	−	±	+	++	陽性/総数	%
PN		0	3	3	1	0	4/7	57	3	0	2	2	4/7	57
類症像		1	1	3	5	1	9/11	82	2	1	6	1	7/10	70
線維素様変性及び内膜肥厚の程度	6+	0	1	0	1	0	1/2	50	1	0	2	0	2/3	67
	5+	2	1	3	0	0	3/6	50	2	0	3	0	3/5	60
	4+	3	4	7	4	0	11/18	61	7	3	5	3	8/18	44
	3+	8	4	1	2	1	4/16	25	8	1	3	1	4/13	31
	2+	7	3	6	4	2	12/22	9	14	2	8	0	8/24	33
	+	3	0	0	0	0	0/3	0	3	0	0	0	0/3	0
	−	3	0	0	0	0	0/3	0	3	1	0	0	0/4	0
計		27	17	23	17	4	44/88	50	43	8	29	7	36/87	41

第29表．ＳＬＥ腎血管病変の模式図



この図をえて痛感することは，今まで切角臨床の側で S.L.E. と診断を下しえた症例でも，剖検の結果病理所見が図の四角に囲んだ範囲内に属さない場合，病理の側では S.L.E. と診断しないことが少なくなかつたという点である．

今後はこれらをも自信をもつて本症自体の組織所見であると解釈しなおす事が可能となつたわけであるが，この事実は更に S.L.E. 以外の膠原病諸疾患を扱う上にも新たな角度からの観方を要求するものといえよう．

V. S.L.E.以外の諸疾患の位置付け

現在の段階では，上述の如く， S.L.E. 以外の諸疾患に関しては確固たる基準に立つて臨床を分析的に述べる事は不可能である．

更に又先に述べた S.L.E. のヒストグラムの中にも P.N. 像が含められる事が明らかになつた以上，独立疾患としての P.N. についてすら当然再検討が必要となつて来る．

事実古典的な Kussmaul のいわゆる P.N. は病理の側で概念が形づくられた[22]ものであるから，当然病理学的輪廓が明確に定義づけられている筈であるのに，実際はかなり曖昧であり，その為これの定義は研究者により各人各様の範囲のきめ方をしているのが現状である．従つて全国から集めた P.N. 及びその類似剖検材料の扱い方には非常に慎重にならざるを得なかつた．

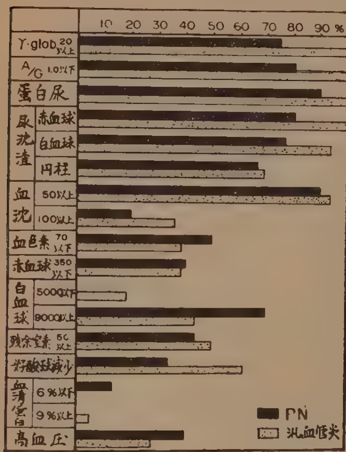
そこで我々は一つの試みとして病理の側からの枠づけにとらわれずに，内科臨床の立場から冲中内科教室で扱つて来たこれら諸疾患をまず整理してみることとした．即ちあくまでも臨床を主として，これと剖検乃至生検所見とを十分対比し乍ら症例を分類してみると，一応第30表の如くにいくつかの型にわけられる事を知つた．そこで全国症例を検索した成績・経験をも充分加味し乍ら，まず我々の分類を試みたこの各型につき順をおつてそれぞれの特色を簡単にのべる．

P.N. はこの際上述の如き理由から臨床を主として考え，狭義に扱うべきであると考える．即ち

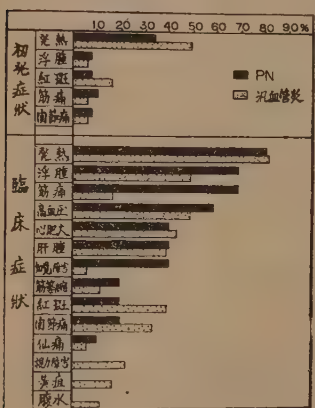
第30表．自験例を中心としたＳＬＥ以外の膠原病及びその類似疾患の分類（血管病変の立場から）

	病名	自験症例	特徴	全国症例
I	結節性動脈周囲炎	44才♀(生)	Kussmaul 古典型	10
II	ウェーグナー肉芽腫症	17才♂(剖)	上気道の肉芽腫 全身の血管炎	6
III	シェーンライン-ヘノッホ紫斑病	15才♀(死) 41才♂(剖)	PNの特殊型	5
IV	所謂汎血管炎	48才♂(剖) 34才♂(生)	小細動脈の血管全層炎 Hypersensitivity, Allergic を含む	15
V	閉塞性血栓血管炎	27才♂(剖)	中小動脈の閉塞性動脈内膜炎	2
VI	硬皮症	20例	小細動脈の各段階の血管炎	28
VII	皮膚筋炎	5例		16
VIII	リウマチ性疾患	22才♀(剖) 43才♂(生)		
IX	ウェーバークリスチャン病	27才♂(生)		8
X	血栓性栓球減少性紫斑病	44才♀(剖)	細動脈毛細血管の血栓形成	6
XI	全身性血管症	49才♀(剖) 39才♂(生)	動脈硬化症と類似の血管病変	2
XII	大動脈疾患の一部 大動脈弓症候群, 大動脈炎, 剥離性動脈瘤 の一部	24才♀(剖) 32才♂(生) 32才♂(生)	大動脈病変に小動脈病変が合併する	4

第31表．PN及び汎血管炎の臨床検査成績



第32表．PN及び汎血管炎の臨床症状



Kussmaul 等のあげた症例の如く，肉眼的に皮下結節或は血管の走行にそつて結節を多発するもの即ち典型的な古典型のみに限定すべきであろう（勿論その組織像も弾性板の明らかな破壊を伴つた全層炎に限るべきであろう）．臨床症状は多彩の一語につき非常に診断が困難である．一応このように定義づけた P.N. と他の P.N. 類似疾患との臨床症状及び検査成績を比較してみると第31，32表の如くであり，結節の存在以外は臨床的に有意の差を見出し難い事がわかる．

次にウェーゲナー肉芽腫は，肺から上の上気道のいずれかに肉芽腫を伴つて発病し（時として，肺のみに肉芽腫をみる例もある），次いで P.N. の血管病変が全身に広範に現われ，その一部分症として腎炎症状をも現す[33]．上気道肉芽腫の生検により診断しうる（尚この上気道以外に見られる P.N. 像の部分には，肉芽腫性の変化が共存する場合が少なくない）．たゞ全国よりの剖検材料の調査及び自験例の[30]経験から，本症と耳鼻科の「壊疽性鼻炎」とがかなり混同されていることが分かつた．

シェーンライン-ヘノッホ紫斑病は，消化管の激しい症状（吐血，下血）と紫斑とを主とするものであり，我々の調査でも小児に多いが，成人にも時としてみられた．今回の調査で我が国の本症剖検例の大半は病理解剖学的には P.N. と診断されていることを知つた．たゞその組織像は7例を集めて検討してみると典型的な P.N. の像とはやゝ異り，かなり特異なものがあるように思われる．

全身性閉塞性血管炎は Julitz ら[23]により臨床的な特徴が一応まとめられている．本症は成壮年男子に多く，発熱，白血球増多，貧血，血沈促進，脱力感，筋肉その他の痛み，四肢の局所貧血症状を伴い，時に一過性の血圧上昇を伴う事もある．心，腎の症状が多い．自然緩解を繰返し乍ら慢性に経過する．本症はビュルゲル氏病の全身型と考える人もある．我々の経験例[5]は既にのべた．

強皮症は，例えば我々は20数例経験しているが，そのうち内科の領域で真に膠原病として扱うべきであると考える症例は僅に4例である．他は勿論肺線維症や食道の強い機能障害等を伴つているものも少なくないが，これらをすべていわゆる膠原病的な観点から前者と一括して扱うべきか否かは甚だ疑問である．又本症と他膠原病との合併例も少なくない点は，問題を更に複雑にしている．

皮膚筋炎についても同じような問題が含まれており，殊に今回の剖検材料検索結果でも，皮膚科での本症と内科で扱つている本症とがはたして同一

物であるかどうかすら疑問である．如何なるものを皮膚筋炎とするか，又いわゆる Polymyositis との境界をどこにおくか[31)32)]などについて内科，皮膚科，神経科，病理の各領域での見解は全くまちまちである．又既述の如く S.L.E.，強皮症などとの相互合併例も少なくない．

リウマチ性疾患については，分担申し合せにより今回はふれないわけであるが，たゞ我々のこれら疾患についての考え方[9)]は第30表での位置付けを他疾患との比較においてみていたゞけば明らかであろう．

ウェーバークリスチャン氏病は，non-suppurative panniclitis という名称からもわかるように本来は（皮下）脂肪織の系統的疾患と考えられている．しかし近年本症に心筋硬塞を伴つたりする例などが報告[4)]されるようになり，我々の経験例[3)]でも上大静脈症候群を証明しえ，かつ皮下結節の Biopsy により小血管の明らかな血管炎像を見出しえている．全国剖検例の中にも２例ほど同様のものを経験している．このような症例は今後更に増加するであろう．

血栓性栓球減少性紫斑症は，栓球血栓によるのではなくて，特異な硝子様物質の血管内膜下沈着によるものであることが近年明らかになつて来た．これは S.L.E. に合併してあらわれる事が多い．尚又，特異な脳卒中発作（例えば左右の脳軟化症状が次々に現れたりする）を示す場合などがある．従つて脳出血或は脳軟化として誤り扱われている本症症例が少なくないことと思われる．

全身性血管症（仮称），我々は膠原病と同じ様な臨床症状を伴い，剖検により，特殊な型の動脈硬化症？として扱われた症例[24)]をつゞけて２例経験したのであるが，このような動脈硬化症への移行型とも云える像を呈する症例は，今後注目せねばならない領域と思われる．動脈硬化症自体がよく考えると輪廓がかなり曖昧なものである現在，問題は仲々複雑である．

Aortic arch 症候群及び Aortitis は一般に動きの少ない，むしろ単調な臨床症状を呈し，そのため少なくとも膠原病とはかなりかけ離れた疾患の如く考えられがちであるが，我々の15例の経験例の中には臨床的に膠原病を思わせるかなり多彩な症状を伴う例を３例経験しており，その中の１例については先に述べた．これらの各例の腎生検によつても小動脈の Elastose を中心とするかなり著明な変化を見出している．尚同様の例を全国剖検例の中にもかなり見出しえている．要するに Aortic Arch 症候群或は Aortitis はもう一度新たな角度から即ち全身疾患としての立場からみなおすべき時に来ているように思われる．

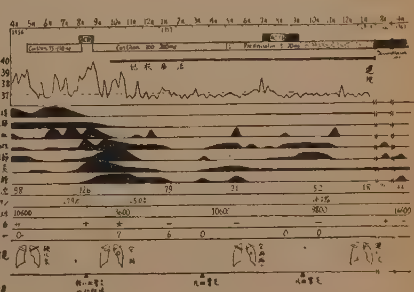
（附）Aneurysma Dissecans：殆ど梅毒によるもののみと考えられがちであるが，今回集めた症例の中に２例ほど，膠原病としての症状をそなえ，剖検で広範な血管炎を見出した症例を経験した．今後の症例の集積が大切な領域であろう．

尚全国からいただいた剖検材料をその臨床と病理所見とを十分対比した上で，我々の分類した各群にあてはめてみると第30表中の右端に示す如き数字になる．こゝでどうしてもどの群にも入れられなかつた症例は，一応 Pan-angitis の群に入れて今後の検討にまつこととした．

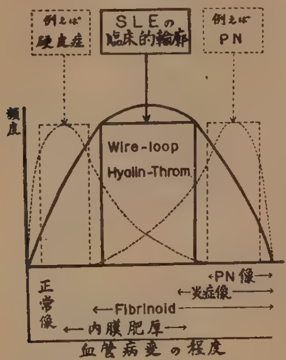
参考のためにこの群の自験例をあげると，

33才の男性で第33表に示す如く，膠原病を思わせる実に多彩な症状を多年にわたり次々に示した症例で，診断に著しく困難したが表の最下段に示す時期に皮下結節の Biopsy を合計３回実施し，毎回典型的な汎血管炎の像を見出し得た．この際弾力線維染色で見るといわゆる P.N. にみられる

第33表．手〇章，33才男，汎血管炎＋肺結核



第34表. いわめる膠原病の血管病変の模式図



如き弾性板断裂はなく， かえつて逆にいわゆる Elastose が見られる点特異であつた（本症例の組織像は既に報告[6]してあるので省略する).

さて次にこのように分類した各群の血管病変を組織学的に精細に検討してみると，それぞれにかなりの幅のあることがわかる.

例えば強皮症の場合では，その血管病変は内膜の著しい肥厚を主とする硬化型とも云うべき像を呈する症例が最も多いが，しかし時としていわゆる悪性腎硬化症にみる如き烈しい像を呈する症例などもあり，いわゆる“強皮症腎”の記載は実に多様である. 従つてこの場合にも S.L.E. と同じように一つのヒストグラムをほゞ画きうる.

しかしこの場合強皮症の全身疾患としての輪廓は既述の如く，倘明確ではないため正確な作図は不可能である（従つて第34表では点線で結んである).

同じような事が Kussmaul 型 P.N. 以下第30表の各型について言えるわけである. このような関係を一括してシェーマに示したものが第34表である. この表を一見すれば分るとおり，それぞれを各山の頂点の線でみる限りにおいては，第30表に示した如き各型は形態学的にも又それぞれ一応の特色を有しているといえよう. しかし他方各山をすその方の線で眺めるとき，これらは互に幾重にも重なりあつており，純形態学的な類似という観方でまとめてゆこうとする今までの行き方の限界を明示している.

L E細胞発見以前に S.L.E. に特異なものとして指摘された所見[10)11)]は，これを更めて純形態学の立場のみで見直した時[12)] (Klemperer らの第2報), 他の原因不明の諸疾患〜強皮症，皮膚筋炎等〜の中にも類似所見が見出され（即ち S.L.E. に特異という主張の否定), それらの取扱いに腐心した結果として“膠原病”なる概念が生れて来たことは既に第二章で述べた通りであるが， L.E. 細胞，ヘマトキシリン体が見出され疾患輪廓を明確に規定しうるようになつた現在では当然S.L.E. に関する限り， このような概念存在の必要性はうすらいだわけである. しかし S.L.E. 以外の諸疾患相互の間には依然としてこれに代わるべき包括概念ーしかも明らかに臨床を主としたより広いものーの存在を必要とすることをもこの第34表はものがたつているといえよう.

要するに S.L.E. での経験を基礎にして考えるとき，それ以外の諸疾患は疾患輪廓の明らかでない現在，独立疾患として認めることを一応さしひかえてそれぞれを“血管炎”の内の単なる一病型と考え， とも角我々が試みた如く病理学的な P.N. という名称などにまどわされることなく，まず内科臨床的な一貫した立場からこれらを扱い，S.L.E. と同じようにそれぞれが一つ一つのまとまりをなしうるかどうかを追求検討すべき段階であるように思われる.

このような段階での検討を繰返すことにより，はじめてより合理的な臨床分類へと一歩一歩近づくことが可能であろう.

そしてこのような試みを臨床の側が主となつて病理の協力のもとに地道に押し進めてゆくならば，これらの中には S.L.E. に於けるL E細胞と同じような疾患特異的な現象などを見出し得て，独立疾患として分れてゆくものも今後生じて来るであろう.

倘結核性疾患や亜急性細菌性心内膜炎などの場合にも時として我々のいう“血管炎”と形態学的に著しく近似した所見を見出す場合があり，更に

又臨床的にもこれらと著しく近似して鑑別に甚しく困難する症例に接することも少なくない。

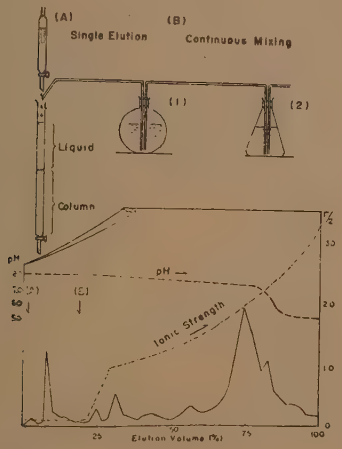
しかしこれらは我々のいう"血管炎"とは明確に一線を劃して考えるべきものと思われる。なぜならこれらではそれぞれ結核菌或は溶連菌などという原因が明らかであり，従つてこれにより疾患輪廓は甚だ明確に規定されうるからである。

先の S.L.E. のヒストグラム（第25表）が示すように，一つの原因による血管の反応性は多様であり，又他方原因が色々と異つても血管の反応しうる幅(範囲)はほゞ同じであることは，第34表から明らかである。従つてこれらの場合に時として"血管炎"と近似の所見を呈する場合があつても別に不思議ではないことになる。否かえつてなお原因不明の"血管炎"の成因を考える上に，示唆を与える貴重な存在ですらあるといえよう。

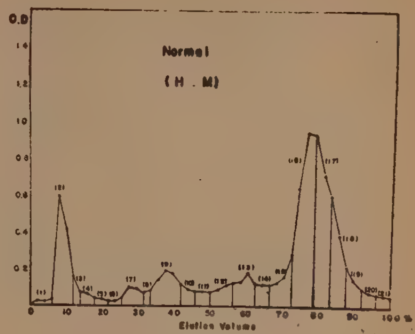
VI. S.L.E. の成因解明への手掛り

繰返し述べて来たように，現在の段階では臨床的に疾患特異性のほゞ明らかなものは，LE 細胞のみであり，これと病理組織学的に本症に特徴的な所見として見出されるヘマトキシリン体とは構成分に共通性があり，核酸代謝との関連が注目されている[13)20)]。従つて LE 細胞因子の精しい分析追求はこの疾患成因を解決する大きな鍵の一つと考えられる。

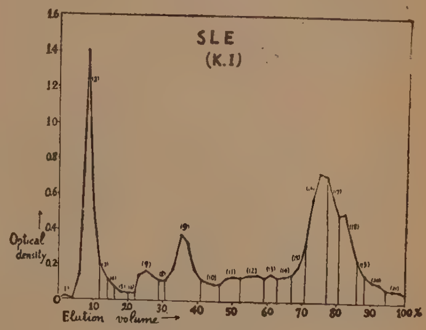
第 35 表



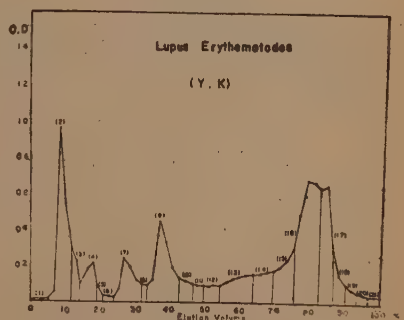
第 36 表



第 37 表



第 38 表



ところで現在ではLE細胞因子はγ-グロブリン・フラクションに存在することが明らかにれされており[35)36)37)]，又他方，本症成因をめぐつて自己免疫的な考え方からの検討も活発になりつゝある[38)39)]。

そこで我々は，これと関連して現在 S.L.E. 患

者血清の γ-グロブリン・フラクションを教室桃井の改良したカラムクロマトグラフィ法により[26]細かにわけて(第35表), LE細胞因子の所在する位置を精密にきめようとしている．現在なお実験継続中であるが，その成績の一部を示すと第36表に示す如き，健康者血清のパターンに比して LE 細胞陽性者の血清では，第37表，第38表に示す如くフラクション 2，7，9 に特異な山を見出し得た．

次に各フラクションについて Snapper 法[34]を用いて LE 細胞現象を試みたところ，LE 細胞因子は主としてフラクション 2 に多量に含まれる事を見出しえた．

我々は現在更にそれらの多糖体，核酸含量などとの関連をも検討しつゝある．

このような行き方も今後の解決への一つの道と考える．

VII. 結 論

我々は血管炎なる包括概念を提唱し，定型的な膠原病症例ばかりでなく，これらの何れにも入れられないが，しかも著しく近い位置を占めると考えられる諸症例をも同一観点から，殊に内科的な観点から一括してみてゆく必要のあることを主張した．これらは臨床的にも，病理学的にも血管の病変という面で多くの共通点を有している．

我々は確実な S.L.E. 剖検 103例の臨床及び病理組織学的検索から，その血管病変は今までS.L.E. には決して認められないと考えられていた結節性動脈周囲炎像を呈するものから，殆ど正常の血管病変を示すものまで種々段階のもののあることを明らかになし得た．

血管炎に含まれる諸疾患の中で，Clinical entity の確立しているものは現在わずかに S.L.E. のみである．

S.L.E. について我々の得た上述の如き成績は，S.L.E. 以外の各疾患についても今までのように形態学的特徴からそれぞれを一つの独立疾患となす考え方に強い疑問を投げかけるものといえよう．

S.L.E. 研究の歴史が示す如く，あくまでも内科臨床を主とする立場にたつて検索をすゝめてゆくならば，これら諸疾患の中からも Clinical entity の確立した疾患の生ずる可能性が今後に期待されるのである．

地区	施設
北海道地区	北海道大学医学部
	札幌医科大学
	国立札幌病院
	札幌市立病院
奥羽地区	弘前大学医学部
	岩手医科大学
	東北大学医学部
	福島医科大学
	国立仙台病院
	国立鳴子病院
	刈田公立病院
関東地区	群馬大学医学部
	千葉大学医学部
	横浜市立大学医学部
	慶応義塾大学医学部
	昭和医科大学
	順天堂大学医学部
	東京医科歯科大学
	東京医科大学
	東京慈恵会医科大学
	東京女子医科大学
	東邦大学医学部
	日本医科大学
	日本大学医学部
	国立横浜病院
	横浜中央病院
	東京大学医学部
	三菱横浜病院
	国立相模原病院
	青砥病院
	浅草寺病院
	小豆沢病院
	神谷病院
	河北病院
	関東中央病院
	関東逓信病院
	関東労災病院
	峡田病院
	国立大蔵病院
	国立東京第一病院
	国立東京第二病院
	三楽病院
	自衛隊中央病院
	聖ルカ病院
	立川病院
	東京逓信病院
	東京電力病院
	東京鉄道病院
	都立豊島病院
	日赤中央病院
	東大分院
	国立伊東温泉病院
中部地区	新潟大学医学部
	信州大学医学部
	金沢大学医学部
	名古屋大学医学部
	名古屋市立大学医学部
	岐阜県立医科大学
	新潟有明台医院
	新潟鉄道病院
	国立金沢病院
	中京病院
	名古屋第一日赤病院
近畿地区	三重県立大学医学部
	和歌山県立医科大学
	奈良県立医科大学
	京都大学医学部
	京都府立医科大学
	大阪大学医学部
	神戸医科大学
	関西医科大学
	三重県伊達遠山病院
	和歌山日赤病院
	奈良県片桐中央診療所
	近畿中央病院
	大津日赤病院
	国立京都病院
	京都第一日赤病院
	京都市中央病院
	下京区平和病院
	京都市交通局病院
	京都市大羽病院
	大阪市立大学医学部
	大阪市北野病院
	国立大阪病院
	伊丹市民病院
	大阪掖済会病院
中国	岡山大学医学部
	鳥取大学医学部
	広島大学医学部
	山口県立医科大学

地区	施設
地区	国立岡山病院 倉敷中央病院 広島原爆研究所 広島鉄道病院
四国	徳島大学医学部
	九州大学医学部 久留米大学医学部
九州地区	長崎大学医学部 熊本大学医学部 鹿児島大学医学部 福岡県立朝倉病院 長崎原爆病院 国立熊本病院

協同研究者　三村信英，長沢信彦，詫摩武英

研究協力者　桃井宏直

終りに光栄ある本講演の機会を与えられた第58回日本内科学会会頭中川諭名与教授並びに第57回日本内科学会会頭堂野前維摩郷教授に厚く御礼申し上げると共に，貴重な資料の御提供をいただいた全国大学及び大病院の臨床及び病理学教室の御好意に深甚の謝意を表します．

又終始御指導御鞭撻を賜つた恩師冲中教授に心より御礼申し上げます．

終りに日夜研鑽を共にされた協同研究者の各位に厚く感謝します．

資料の御提供を戴いた下記の諸大学臨，床病理学教室及び諸病院に対しまして感謝致します．（順不同）

文　献

1) Klemperer, P., Pollack, A.D. & Baehr, G.: J.A.M.A. 119: 331 (1942). — 2) Klemperer, P.: Am. J. Path. 26: 505 (1950). — 3) 安孫子惇，武藤泰敏，三村信英，柴田整一：日内会誌，48 (10) 1698 (1960). — 4) Goldberg, L. M. & Ritzmann. L.W.: Am. J. Med. 25: 788 (1958). — 5) 葛谷健，丸山勝一，杉山始，柴田整一：日本臨床，18：767（昭35). — 6) 冲中重雄，柴田整一，他：最新医学，12：1485（昭32). — 7) 冲中重雄，柴田整一，三村信英，長沢俊彦：内科，4：629（昭34). — 8) 柴田整一：日本臨床，18：482（昭35). — 9) 柴田整一：現代内科学大系（中山書店）リウマチ・膠原病篇—145（昭35). — 10) Baehr, G., Klemperer, P. & Schifrin, A.: Trans. Assoc. Am. Physicians 50: 139 (1935). — 11) Baehr, G., Klemperer, P. & Schifrin, A.: Am. J. Path. 11: 881 (1935). — 12) Klemperer, P.: Arch. Path. 32: 569 (1941). — 13) Gueft, B. & Laufer, A.: Arch. Path. 57: 201 (1954). — 14) Brunson, J.G. et al.: Am. J. Path. 31: 489, 655, 669 (1955). — 15) Gitlin, D. & Craig, J.M.: Am. J. Path. 33: 267 (1957). — 16) Klemperer, P.: The Harvye Lecture 49: 100 (1953—4). — 17) Harvye, A.M., Shulman, L.E., Tumulty, P.A., Conley, C.L., & Schoenrich, E.H.: Medicine 33: 291 (1954). — 18) Klemperer, P., Gueft, B., Lee, S.L., Leuchtenberger, C., & Pollister, S.W.: Arch. Path. 49: 503 (1950). — 19) Muehrcke, R.C., Kark, R.M., Pirani, C.L. & Pollak, V.E.: Medicine 36: 1 (1957). — 20) 柴田整一：内科，4：681（昭34). — 21) Farquhar, M.G., et al.: J. Exp. Med. 106: 649 (1957). — 22) Kussmaul, A. & Maier, R.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1: 484 (1866). — 23) Julitz, R.: Ztschr. Gesam. Inn. Med. 8: 343 (1953). — 24) 栗原博，松崎宸，柴田整一：日内会誌，48（6），903 (1959). — 25) Rodnan, G. P., Schreiner, G.E. & Black, R.L.: Am. J. Med. 23: 445 (1957). — 26) 桃井宏直：第23回日本血液学会発表（昭36). — 27) 吉沢国雄，柴田整一：最新医学，12：1771 (1957). — 28) 柴田整一，湯浅泰一：最新医学，12：2713 (1957). — 29) Gueft, B. & Laufer, A.: Arch. Path. 57: 201 (1954). — 30) 森井浩世，長沢俊彦，三村信英，柴田整一：日内会誌，50（2），207 (1961). — 31) Walton, J.N. & Adams, R.D.: Polymyositis. Livingston, Edinburgh & London, 1958. — 32) 柴田整一，三村信英，長沢俊彦，豊倉康夫：日内会誌，50(4), 361(1961). — 33) Godman, G.C. & Churg, J.: Arch. Path. 58: 533 (1954). — 34) Snapper, I. & Nathan, D.J.: Blood 10: 715 (1954). — 35) Haserick, J.R., Lewis, L.A. & Borty, D.W.: Am. J. Med. Sci. 219: 660 (1950). — 36) Haserick, J.R. & Lewis, L.A.: Blood. 5: 718(1950). — 37) Carlson, L.A. & Mollerberg, H.: J. Lab. & Clin. Med. 51: 53 (1958). — 38) Burnet. M.: Brit. J. Med. 2: 645, 720 (1959). — 39) Dameshek, W.: Ann. Int. Med. 48: 707 (1958).

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シ　ン　ポ　ジ　ウ　ム

膠　原　病　の　臨　床

II. 膠原病，特に全身性エリテマトーデスを中心とした血清学的研究

東京大学医学部上田内科教室
小　宮　　正　文

I. 緒　言

全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の臨床診断はＬＥ現象の発見以来容易になり，内科的疾患として注目される様になつて来た．

然し，臨床症状がＳＬＥを推測させる症例，必ずしもＬＥ現象陽性とは限らず，ＳＬＥに於けるＬＥ現象の陽性頻度は極端にいつて50～100％の種々の数値が諸家[1]によつて挙げられている．

また，他方では，ＬＥ現象はリウマチ様関節炎[2]，結節性動脈周囲炎[3]その他の膠原病疾患群，Apresolin 症候群[4]，ループス様肝炎（lupoid hepatitis）[5]などでも陽性所見を呈することがあり，かゝる際のＬＥ現象陽性像の意義が議論されている．

ＬＥ現象は血漿グロブリン分屑に含まれるＬＥ因子に起因した現象であるが，類似の血清因子として，抗核抗体，抗ヌクレオプロテイン抗体，抗ＤＮＡ抗体，抗ヒストン抗体等の存在が知られている[6]．これらの因子とＬＥ因子の相互関係に就いては，なお不詳な点も少なくないが，ＳＬＥをはじめリウマチ様関節炎その他の膠原病[7]など，ＬＥ現象の出現する如き疾患例に証明され易い．

本報告はリウマチ様関節炎，肝疾患に於けるＬＥ現象の態度を検討し，同時に，ＤＮＡ，核，ヒストン等に反応する血清因子の検索を試み，かゝる疾患に際して出現するＬＥ現象の意義に就いて考察したものである．

II. 観察方法ならびに対象

観察に供した血清学的検査の主な項目を列挙すると，ＬＥ現象，ＤＮＡおよびヒストンに対する受身凝集反応，補体結合反応，ベントナイト法，抗核抗体証明法としての抗人グロブリン消費試験，蛍光標識抗人グロブリン検出法などである．その他，特殊の例では白血球を抗原とした皮内反応，組織結合グロブリンの証明法等を用いて観察した．各検査項目の術式を簡単に述べると以下の如くである．

ＬＥ現象：　２時間凝血法．ＬＥ細胞の識別には Feulgen 反応，ＰＡＳ反応，および Alkaline Fast Green 染色法などを参照した．

抗-ＤＮＡ，ヒストン因子の証明法：市販（Worthington 社）の Calft thymus DNA，Calf thymus histone を抗原として使用．受身凝集反応は Miescher 法[8]に準じ，タンニン酸処理緬羊赤血球に抗原を吸着して用いた．抗原濃度 0.5mg％．補体結合反応は Hijmans 法[9]に準じ，抗原濃度は50γ/cc，25γ/cc を用いた．ベントナイト法は Kayhoe 法[10]に準じ，抗原濃度は 200γ/cc を用いた．

抗-核因子の証明法：抗人グロブリン消費試験は Engelfriet 法[11]に準じ，新鮮ニワトリ赤血球を抗原として用いた．蛍光標識抗人グロブリン検出法は健康O型人血液の buffy coat を塗抹，95％アルコールにて固定，Calabreci 法[12]を試みた．

Table. 1. ＳＬＥの血清学的所見

番号	氏名	LE現象	ベントナイト法 DNA	ベントナイト法 ヒストン	受身赤血球凝集法 DNA	受身赤血球凝集法 ヒストン	補体結合反応(DNA)	抗人グロブリン消費	螢光標識抗グロブリン法	皮内反応	組織抗体	梅毒反応	後天性溶血性貧血	血小板減少性紫斑病
SLE-1	M.F.	＋	＋	＋	＋	＋	−	＋	＋	＋	−	−	−	−
2	Y.F.	−	＋	−	−	−	＋	＋	−	＋	−	−	−	−
3	Y.S.	−(＋)	＋	−	−	−	＋	＋	＋	−	＋	−	−	−
4	C I	＋	＋	−	＋	−	＋	＋	＋	／	／	／	／	／
5	C II	＋	＋	−	＋	−	＋	−	−	／	／	／	／	／
6	C III	＋	＋	−	−	−	−	＋	＋	／	／	／	／	／
7	E.N.	−	−	−	−	−	−	＋	−	／	／	／	／	／
8	E.I.	＋	＋	−	−	−	−	＋	＋	±	＋	＋	＋	−
9	H.U.	−	−	−	−	−	−	＋	＋	−	−	−	−	−
10	Y.T.	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	／	＋	−	−	−
11	F.F.	＋	＋	−	−	−	−	−	−	／	＋	＋	−	＋
12	H.O.	＋	−	−	−	−	−	−	−	／	／	−	−	−
13	S.I.	＋	＋	−	＋	−	−	＋	＋	／	／	−	−	−
14	S.M.	＋	＋	−	＋	−	−	＋	＋	／	／	−	−	−
陽性例		11	11	2	6	2	5	11	10	2	4	2	1	1
陽性率		79	79	14	43	14	36	79	72	40	67	20	10	10

白血球皮内反応[13)]： 採血血液の 1/5 容になる如く，予め６％デキストラン溶液を吸引した注射器に血液を採取し，赤血球の沈降をまつて無菌的に白血球層を採取，その 0.1cc を皮内接種し，ツベリクリン反応判定規準に準じて反応の陽性，陰性を判定した．

組織結合性グロブリンの証明法[14)]： 被検者血清グロブリンを I^{131}で標識後， モルモットに静注 I^{131} の肝，脾，腎など諸臓器分布を検討した．

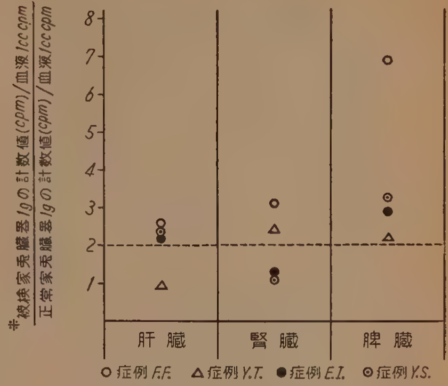
観察の対象はＳＬＥ14例， リウマチ様関節炎113例，肝硬変・肝炎72例，その他諸疾患 128例である．

III. 観察成績

（A） ＳＬＥ

ＳＬＥ症例に於ける観察成績を一括して示すと，Table 1の如くである．症例中，５例（4，5，6，11， 12）は剖検上，３例（2，3，7）は皮膚ないし腎生検上ＳＬＥが確認され，他の６例は臨床症状がＳＬＥの定型像を示したものである．

ＬＥ現象， DNA-ベントナイト (DNA-B)，抗人グロブリン消費試験（ＡＧＣ）はおのおの11例に陽性，螢光標識抗人グロブリン染色法（ＦＡＧＴ）は10例，DNA-補体結合反応（DNA-CFT）は５例， ヒストン-ベントナイト (H-B) は２例におのおの陽性所見が認められた．ヒストンを抗原とした補体結合反応は全例陰性であつた．また，ＤＮＡ，ヒストンを抗原とした受身凝集反応はおのおの６例， ２例に陽性， これを DNA-B，H-B， ないし DNA-CFT，H-CFT の成績と比較すると，ＤＮＡないしヒストン因子証明法としては DNA-B， H-B がそれぞれ陽性率は最も



※被検家兎臓器：被検者血清 I^{131}グロブリン静注家兎
正常家兎臓器：正常人血清 I^{131}グロブリン静注家兎

Fig. 1. ＳＬＥ４症例の I^{131} 標識グロブリンの臓器分布



Fig. 2. ＳＬＥ２症例の臨床像及び血清因子の経過中変動

Table. 2. ＳＬＥ１症例経過中の血清因子の推移

	LE現象	DNA因子	核因子
26/X 60	−	＋	−
12/XI	−	＋	−
23/XI	−	＋	＋
7/XII	−	＋	＋
26/XII	＋	＋	＋
8/I 61	−	＋	＋
14/I	＋	＋	＋
20/I	⧺	＋	＋

高く，他の証明法で陽性を示し，ベントナイト法が陰性を示した例は認め得なかつた．一方，核抗体証明法として，ＡＧＣとＦＡＧＴを比べてみると，ＡＧＣ陽性11例中10例はＦＡＧＴ陽性で，ほゞ同率の陽性率を示した．

白血球皮内反応は５例中２例陽性，１例偽陽性，組織結合性グロブリン（ＡＴＧ）は７例中４例，梅毒反応は10例中２例にそれぞれ陽性所見を認めた．ＡＴＧ陽性４例の I^{131} 臓器分布は Fig. １の如くで，脾，肝，腎等に I^{131} の蓄積が証明され，特に脾の I^{131} 蓄積は全例に証明されている．

その他，直接抗グロブリン試験陽性赤血球の出現した後天性溶血性貧血，血小板抗体の証明された血小板減少性紫斑病各１例を証明した．

Fig. ２は観察当初既にＳＬＥの定型的臨床像を具備し，皮疹（O.T. 例）ないし腎（N.S. 例）生検像もＳＬＥの病像を示しながら，ＬＥ現象がかなり長期間陰性を呈した２例の臨床経過を図示したものである．O.T. 例は１年６カ月，N.S. 例では８カ月後ＬＥ現象の陽転を認めた．なお Table ２は N.S. 例の DNA-, 核-因子，ＬＥ因子の経過中の消長を月日を追つて検討したもので，観察初期にはＤＮＡ因子のみ，次いで核因子が出現し，最後にＬＥ現象が強く陽転している．

小括： 以上の観察成績を総括すると（Table ３ (a)）ＳＬＥではＬＥ現象のほか，ＤＮＡ，ヒストン，核等と血清学的に反応する血清因子が存在し，陽性頻度別にはＬＥ因子＝ＤＮＡ因子＞核因子＞ヒストン因子，白血球皮内反応，ＡＴＧもそれぞれ40，67％の陽性率を示した．以上諸血清因子の陽性頻度を諸家の値と比較すると，全般的に各因子の陽性率がやゝ低値を示す傾向が認められた[15]．その原因としては，診断確定以前に既に強力なステロイド剤療法が試みられているものや，血清因子の流血中への出現がＳＬＥの臨床症状の発現期より遅延したもの，すなわち或る意味で早期に発見されたＳＬＥの症例等が含まれているものと考察される．

また，ＳＬＥでは上述諸血清因子のほか，赤血球，白血球及び血小板などに対するいわゆる自己抗体，梅毒反応偽似陽性（ＢＦＰ）因子ないし抗血液凝固因子などが出現することも知られている．今回の症例群でも赤血球非定型抗体の出現を伴う後天性溶血性貧血，血小板抗体を証明した血小板減少性紫斑病の各１例，ＢＦＰ２例などが認められ，諸家の成績[16]とほゞ一致した陽性率を示した．

Table ３（b）はＳＬＥでＬＥ現象陽性例(11)と陰性例(3) の血清学的異常所見を比較したものである．ＬＥ現象陽性例では DNA-，ヒストン-，核-因子，皮内反応，組織抗体等の陽性率が陰性例に比べて高値を示す傾向がみられる．然し，Ｌ

Table ３ (a). ＳＬＥの主な血清学的所見

	陽性例	陽性率(%)
LE現象	11	79
DNA因子	11	79
ヒストン因子	2	14
核因子	11	79
皮内反応	2*	40
組織抗体	4†	67
症例	14	

＊皮内反応は5例，†組織抗体は6例で検討．

Table ３ (b). ＳＬＥの各血清因子の相互関係

		DNA因子		ヒストン因子		核因子		組織抗体		皮内反応	
		＋	−	＋	−	＋	−	＋	−	＋	−
LE現象	＋	10	1	2	9	8	3	4	1	2	1
	−	1	2	0	3	3	0	0	2	1	1

Table 4. 諸疾患に於ける血清学的反応

	陽性例	陽性率	備考
LE現象	0	0%	
DNA因子	1	1	脈なし病 1例
ヒストン因子	0	0	
核因子	3	2	頻回輸血 3例
症例	128		

E現象陰性者でも DNA-, 核-因子ないし皮内反応などの陽性例があり，ＳＬＥ14例は何らかの血清学的異常を示した．個々の血清因子のＳＬＥに関する診断的価値に就いては検討の余地がある如く思われるが，ＳＬＥの疑われる症例では，ＬＥ現象のみでなく，核-，DNA-，ヒストン-因子の追究，皮内反応，組織抗体の検索なども試みてみるべきであろう．後述する如く，DNA-，核-，ヒストン-因子等はＬＥ因子に比べ他の膠原病，肝疾患なので陽性を示し易い．従つて，ＳＬＥの血清学的診断法としての意義は，ＬＥ現象が最も秀れているものと考察される．

（B）　諸疾患（ＳＬＥ，リウマチ様関節炎，肝硬度，肝炎をのぞく）

諸疾患症例に於ける血清学的所見は Table 4 に示す如くである（DNA-，ヒストン-因子に就いてはベントナイト法，核因子に就いてはＡＧＣ，ＦＡＧＴいずれかが陽性を示したものを陽性例として取扱つた．以下これに準ずる）．

128例中，ＬＥ現象は全例陰性，DNA-因子１例，核因子３例に陽性例を認め，ヒストン-因子は全例陰性であつた．DNA-因子陽性例は脈なし病，核因子陽性３例は頻回輸血例である．

白血球皮内反応は29例中陽性２例，偽陽性４例，陽性例はバンチ症候群，失血性貧血各１例である．

小括：以上を総括するとＬＥ現象は全例陰性，ヒストン因子も同様で，DNA-，核-因子陽性例が若干証明された．頻回輸血に際し核-因子が陽性を示す例のあることは報告されている．白血球皮内反応は Friedman等[13]によるとＳＬＥに特異的な反応とされているが，今回の成績ではこれと異つた所見を示した．白血球を血小板，赤血球など

Table 5. リウマチ様関節炎の血清学的所見

	陽性例	陽性率
LE現象	4	4%
DNA因子	46	41
ヒストン因子	9	8
核因子	31	27
症例	113	

Table 6. リウマチ様関節炎の血清学的所見と臨床像の比較

		LE現象		DNA因子		核因子		総括	
		＋	－	＋	－	＋	－	＋	－
性	♀	3	36	21	18	9	30	29	10
	♂	1	12	6	7	5	8	10	3
年令	39以下	1	24	13	12	7	18	20	5
	40以上	3	24	14	13	7	20	19	8
病年	～5	2	26	12	16	10	19	19	9
	6～10	0	16	11	5	2	14	13	3
	11～	2	6	4	4	2	5	7	1
病型	Ⅰ	1	14	7	8	5	10	14	1
	Ⅱ	1	15	5	11	4	12	9	7
	Ⅲ	1	11	9	3	3	9	9	3
	Ⅳ	1	8	6	3	2	7	7	2
CRP	陰性	1	30	17	14	6	26	22	9
	弱陽性	2	12	6	8	6	8	11	3
	強陽性	1	6	4	3	2	4	6	1
PF	陰性	1	13	6	8	4	10	9	5
	陽性	3	32	21	14	8	27	27	8

と分離して浮遊液にすることが困難で，赤血球や血小板が充分に分離出来ないことも彼我の成績に相違のみられる原因と考察される．

（C）　リウマチ様関節炎

Table 5はリウマチ様関節炎（RA）に於ける血清学的所見を一括表示したもので，113例中ＬＥ現象４例，ＤＮＡ-因子46例，ヒストン-因子９例及び核因子31例に陽性所見が証明された．

Table 6は臨床経過を観察し得た52例のＲＡ患者に就いて，上記の血清因子陽性例，陰性例にわけ，個々の群の臨床像を比較したもので，比較の対象とした臨床像は年令，性，病年，ＲＡの stage，CRP 及びリウマチ因子（ＲＦ）の存否などである．

血清学的に異常のみられなかつた群は，異常者

Table 7 (a). ＬＥ現象陽性リウマチ様関節炎患者の臨床像

	岡○	青○	上○	佐○	SLE (soffer)
性	♀	♂	♀	♀	♀>♂
年令	49	58	43	34	
病年	3	20	20	3	
Stage-class	II-2	III-2	IV-3	I-1	
活動性関節症状	−	+	+	+	
発疹	−	−	−	−	62 %
発熱	−	−	−	+	91
リンパ節腫	−	−	−	−	71
肝，脾腫	−，−	+，−	−，−	−，−	47, 25
心症状	−	+	−	−	36
肺症状	+	−	−	−	30
漿膜炎	−	−	−	−	62
腎症状	−	−	−	−	75
神経症状	−	−	−	−	9
眼底所見	−	KW III	／	／	16
リウマチ結節	−	−	−	−	

Table 7 (b). ＬＥ現象陽性リウマチ様関節炎患者の臨床像

	岡○	青○	上○	佐○	SLE
RF	+	+	+	−	14 %
CRP	+	−	⧺	+	69
BFP	−	−	−	−	27
BSR	87	127	92	97	93
LE	65‰	9‰	327‰	178‰	100
白血球皮内反応	−	−	／	／	
組織抗体	−	−	／	／	
貧血	−	+	+	−	53
白血球減少	−	−	−	+	64
血清グロブリン濃度	5.2g/dl	4.0	4.5	4.4	71
ZnTT	17	12	22	23	91
CCF	／	／	⧺	⧺	68
腎生検	−	−	／	／	

RF:リウマチ因子　BFP:梅毒反応偽陽性

群に比して，病年が5年未満のもの，ＲＦ陰性者が若干多い傾向を示し，性，年令， stage，CRP等の態度は両群間に特に相違は認められなかつた．個々の因子に就いて検討してみると，ＬＥ現象陽性群では40才以上の高年者，ＣＲＰ陽性者がやゝ多く，ＤＮＡ因子陽性群では stage III，IV のもの，ＲＦ陽性者が若干多数を占め，核因子陽性群では男子，病年が5年以上のもの，ＣＲＰ陽

Table 8. 抗人血漿蛋白質家兎血清の血清学的所見

		DNA因子	ヒストン因子	LE現象
抗人グロブリン血清	1	+	+	−
	2	+	+	−
	3	−	−	−
	4	+	−	−
	5	⧺	−	−
抗フィブリノゲン血清	1	⧺	−	−
	2	+	+	−
健康家兎血清		−	−	−

性者がやゝ多い傾向を示した．然し，陽性群と陰性群のかゝる差異はいずれも僅少で，血清学的所見の有無と臨床像の間には特に有意な相関は認め難いようである．

Table 7はＬＥ現象陽性のリウマチ様関節炎4症例の臨床像をＳＬＥ[17)18)]のそれと比較したものである．性別頻度が男子に比し女子に高値を示し関節症状が全例にみられるほかは，全身状態，心・肺・腎等の諸内臓，漿膜，神経系などにＳＬＥの併発を思わせる症状は認められない．なお，1例（岡○）は経過中気管支肺炎（抗生剤投与により軽快），また，1例（青○）は高血圧性心疾患の併発を認めた．

次に臨床検査成績を検討してみると，血清グロブリン濃度はいずれも 4.0g/dl 以上の値を示し，血清絮状反応も高率に陽性所見を呈したが，白血球皮内反応，組織抗体，腎生検像を検討した2例ではいずれも陰性成績を示している．なお，ＬＥ現象の強さを食細胞あたりのＬＥ細胞比率で表現すると，1例（青○）をのぞきいずれにも50%以上の数値を示した．

Table 8は人血清グロブリン，牛フィブリノーゲン溶液を家兎に接種（隔日10回），最終接種後1週間目の血清を採取して，DNA-，ヒストン-因子を検討したものである．抗人グロブリン血清の5 lots ではＤＮＡ因子を4 lots，ヒストン因子を2 lots に証明，抗フィブリノーゲン血清2 lots ではＤＮＡ因子を 2 lots，ヒストン-因子を1 lot に証明した．ＬＥ現象はいずれも陰性である．

Table 9. リウマチ様関節炎に於ける血清因子の証明された頻度

	LE現象	DNA因子	ヒストン因子	核蛋白因子	核因子	皮内反応
Harvey[19] Friedman, I.A.[20]	0% ～ 27%					
Fallet[21] Miescher, P[22]		88 ～ 13%	5%	15%		
Friou[23] Alexander[24]					10% ～ 64%	
Friedman, E.A.[25]						29%
今回の報告	4%	41%	8%		27%	1/4

小括：　以上を要約すると，ＲＡ 113例中ＬＥ現象４例，ＤＮＡ因子46例，ヒストン因子９例，核因子31例の陽性者を証明．これらの所見を諸家の成績と比較してみると，Table 9の如く，報告者の間で数値に開きのあるものもあるが[19)～25)]，今回の報告と類似した成績が得られている．

ＲＡでのＬＥ現象陽性の意義はＲＡをＳＬＥの良性型とみなすもの[26)]，ＳＬＥをＲＡと誤認していたとみなすものゝほか，ＳＬＥの合併[27)]，multisystemic rheumatoid arthritis ないし Felty症候群で陽性になり易いとするもの[28)]，或は necrotizing arteritisの併発例[29)]，hypercortisonism による panmesenchymal reaction[30)]例に陽性率が高いというものなど色々である．また，核因子はＲＡの functional capacity，活動性症状の有無などに関係するという観察報告[31)]もある．

本観察例で，まずＬＥ現象陽性の４症例に就いてみると，関節症状，高グロブリン血症及びＬＥ現象などの相似点をのぞくと，諸内臓，漿膜，神経系などにはＳＬＥの存在を推測させる異常所見はなく，また，ＬＥ現象陰性のＲＡ症例と比較して特に multisystemic rheumatoid arthritis と呼ばねばならぬような臨床像の多彩性はみあたらない．神経症状の出現を necrotizing arteritis の併発に就いてを示標とする限りでは，かゝる併発症も否定されるし，ステロイド療法は２例に少量（プレドニソロン10～５mg／日）短期間投与されている程度で，panmesenchymal reaction の症状は勿論証明されない．

次にその他の血清因子が証明された症例に就いても，陰性例との間に，臨床像の上で特に顕著な相違点は認め難く思われた．なお，Felty 症候群２例は血清学的異常を認め得なかつた．従つて，以上の諸点から考察すると，ＬＥ因子，その他の血清因子の出現は上記の如き RA の臨床像の変化と特に密接な関連性は見出し難いように考察される．

抗人グロブリン家兎血清や抗牛フィブリノーゲン血清がDNA-，ヒストン因子の出現を伴うことは興味ある所見である．リウマチ因子が変性した人グロブリンと血清学的に反応することは周知のことがらである．またタンニン酸処理緬羊赤血球に牛フィブリノーゲンを吸着し，受身凝集反応を行なうと，一部ＲＡ患者では高力価の凝集が認められた．従つて，グロブリン，フィブリノーゲン等に対する抗体の産生過程において DNA-因子ないしヒストン-因子が偶発的に産生されることも考察される．もつとも抗原感作過程で家兎体内に惹起されたアレルギー性病変の関与も否定出来ない事は勿論である．

（d）　肝硬変・肝炎

肝炎21例，肝硬変51例の血清学的所見を一括すると Table 10の如くである．

肝炎21例ではＤＮＡ因子４例，ヒストン因子１例に陽性所見を認め，ＬＥ現象，核因子は全例で陰性所見を示した．血清学的に異常の認められた４症例と，陰性者17例の間には臨床像，経過の上に特に有意な差異は証明し得なかつた．

肝硬変51例ではＬＥ現象３例，ＤＮＡ因子16例，ヒストン因子12例，核因子６例に陽性所見を認めた．

肝硬変を上田英雄教授の分類に基づいて，A,B,

Table 10. 肝硬変，肝炎に於ける血清学的反応

		LE現象	DNA因子	ヒストン因子	核因子	症例
肝硬変	陽性例	3	16	12	6	51
	陽性率	6%	31	24	12	
肝炎	陽性例	0	4	1	0	21
	陽性率	0%	19	5	0	

Table 11. 肝硬変の血清学的所見の病型別比較

		A型	B型	C型	不明
LE 現象	＋	2	0	0	1
	−	6	10	4	6
DNA因子	＋	6	2	1	1
	−	2	8	3	6
ヒストン因子	＋	5	2	0	1
	−	3	8	4	6
核因子	＋	3	0	0	1
	−	5	10	4	6
症例		8	10	4	7

Table 12. A型肝硬変の血清学的所見と臨床像の比較

		LE 現象		DNA因子		核因子	
		＋	−	＋	−	＋	−
性	♂	1	2	3	1	1	2
	♀	1	4	3	1	2	3
年令	~39	0	2	1	1	0	2
	40~	2	4	5	1	3	3
病年	~3	1	3	4	0	2	2
	3~	1	3	2	2	1	3
肝腫	＋	2	5	5	2	3	4
	−	0	1	1	0	0	1
脾腫	＋	2	3	3	2	2	3
	−	0	3	3	0	1	2
くも状血管腫	＋	1	4	4	1	1	4
	−	1	2	2	1	2	1
食道静脈瘤	＋	1	2	2	1	1	2
	−	1	4	4	1	2	3
腹水	＋	2	4	5	1	3	3
	−	0	2	1	1	0	2
血清グロブリン g/dl	~3.9	0	3	1	2	0	3
	4.0~	2	3	5	0	3	2

Cの3型に分類し[34]，個々の病型に於ける各因子の陽性率を比較してみると，Table 11の如く，所属不詳のものを除くと，血清学的異常所見がA型肝硬変に多いことを認めた．A型肝硬変8例に於ける各因子陽性率はＬＥ現象25%，ＤＮＡ因子75%，核因子38%，ヒストン因子63%の値を示した．

Table 12はA型肝硬変8例で，血清学的所見の認められた症例と陰性症例の臨床像を比較したものである．血清因子陽性症例では40才以上のもの，高グロブリン血症を伴うものがやゝ多い傾向を示した．

Table 13はＬＥ現象が陽性であつた3症例の主

Table 13 (a). ＬＥ現象陽性肝硬変患者の臨床像

		ループス様肝炎	堀○	鈴○	○川
性		女子に多い	♂	♂	♀
年令(才)		若年者に多い	56	57	59
病年(年)		短期間に悪化	5	2	1
全身症状	発熱	頻発	＋	＋	＋
	浮腫	頻発	＋	＋	＋
	貧血	頻発	＋	＋	＋
リンパ節腫		みることがある	−	−	−
関節痛		頻発	−	−	−
発疹		みることがある	−	−	−
漿膜炎		仝上	−	−	−
心症状		仝上	−	−	−
肺症状		仝上	−	−	−
腎症状		仝上	−	−	−
消化管症状		潰瘍性大腸炎	−	−	−
月経障害		頻発			−
ＬＥ現象		陽性(弱い)	15‰	105‰	1‰
ステロイド剤の効果		急性増悪期に有効	効なし	やゝ効果	……
予後		不良	死亡	不変	不変

Table 13 (b). ＬＥ現象陽性肝硬変患者の臨床像

	ループス様肝炎	堀○	鈴○	○川
病型分類	Postnecrotic	A	?	A
肝腫	しばしばみられる	＋	＋	＋
脾腫	頻発	＋	＋	＋
腹水	頻発	＋	＋	＋
くも状血管腫	頻発	＋	＋	＋
食道静脈瘤	頻発	＋	＋	＋
黄疸指数	間歇的に増悪	8	11	15
BSP	著明上昇例多し	20	18	20
SGOT	仝上	40	------	------
血清グロブリン濃度	4.0g/dl以上上昇多し	4.0	5.4	4.5
ZnTT	著明上昇例多し	20	------	20

な臨床像を示し，lupoid hepatitis の定型像[33]と比較したものである．3例はいずれも50才以上の高年者で，2例は男子，肝硬変の臨床諸症状をのぞくと関節痛，心・肺・腎等の諸内臓症状，漿膜炎，神経系症状などいわゆるＳＬＥ様の systemic な症状は認められない．1例で黄疸の増悪期にステロイド剤を投与し効果が認められている．血液化学的には3症例とも高グロブリン血症が証明された．ＬＥ現象は1例10‰以下，2例は10‰以上の数

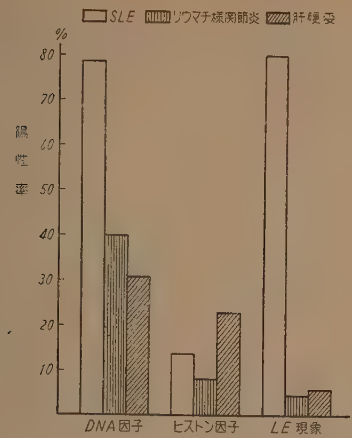


Fig. 3. ＳＬＥリウマチ様関節炎，肝硬変の血清学的所見の比較

Table 14. Freund's adjuvant 加肝及び脾抗原接種家兎血清の血清学的所見

		DNA 因子	ヒストン因子	LE 現象
脾アジュバント加抗原注射家兎血清	1	＋	－	－
	2	＋＋	＋	－
	3	－	－	－
	4	＋＋	－	－
	5	＋＋	＋	－
肝アジュバント加抗原注射家兎血清	1	＋	＋＋	－
	2	＋＋	＋＋	－
	3	＋＋	＋＋	－
無処置家兎血清		－	－	－

値をを示し，経過を追つて観察した２例(堀○，鈴○）では，経過中間歇的にＬＥ現象陽性を示した．

Fig. 3 は肝硬変，リウマチ様関節炎，ＳＬＥ３疾患で観察した DNA-因子，ヒストン-因子及びＬＥ現象の陽性率を比較したものである．ＤＮＡ因子，ＬＥ現象はＳＬＥで最も高率であるが，ヒストン因子は肝硬変で最も高い陽性率が示されている．

Table 14は家兎・肝臓のホモジネートに Freund's adjvant を加え，健常家兎に毎週１回，３回接種後１カ月経過の後に採取した血清に就いて DNA-，ヒストン因子を検討した成績で，同様にして作製した脾臓ホモジネート接種家兎血清に比べヒストン因子の出現率が高い傾向が認められた．

小括：　肝炎24例ではＤＮＡ因子４例，ヒストン因子１例を証明．また肝硬変ではＬＥ現象３例，ＤＮＡ因子16例，ヒストン因子12例，核因子６例の陽性者を証明した．

血清学的異常所見の有無と臨床像を比較してみると，肝炎例では特記すべき所見はなく，肝硬変例ではＡ型肝硬変に血清因子陽性者が多い成績を得た．然しＡ型肝硬変症例の中では血清因子陽性者に高グロブリン血症を認める率が高いほか，臨床像の上では陽性，陰性者間に認むべき差異はない様である．ＬＥ現象が陽性を示した３症例に就いても同様であつて，高グロブリン血症が３例とも認められたこと，ステロイド剤投与が１例の臨床像の好転に効果があつたことを除くと，ＬＥ現象陰性肝硬変の臨床像と大差を示していない．

なお，肝硬変ではＳＬＥ，リウマチ様関節炎に比べヒストン因子の陽性率が若干高値を示した．その本態は明らかではないが，実験的に肝ホモジネートを adjuvant に加え家兎に接種した血清でもＤＮＡ因子の出現と共に，ヒストン因子の出現が高率を示したことは，肝組織の免疫とヒストン因子出現の間に関連性のあることを考察させる所見である．

e)　ＬＥ現象と核-，DNA-，ヒストン-因子の相関

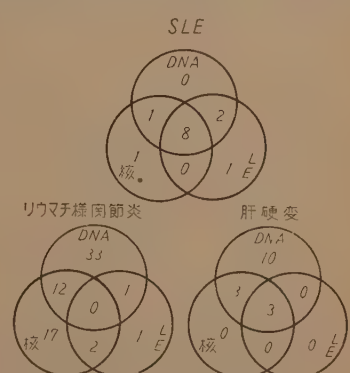


Fig. 4. ＳＬＥ，リウマチ様関節炎，肝硬変の血清学的所見

Table 15. ＬＥ現象その他血清因子の実験的観察

	ニワトリ赤血球凝集反応	ニワトリ赤血球核凝集反応	補体結合反応（核蛋白）	ベントナイト・DNA	ベントナイト・ヒストン	LE現象
抗ニワトリ赤血球血清	卌	＋	－	－	＃	－
抗ニワトリ赤血球核血清	＋	卌	±	±	－	－
抗ニワトリ赤血球核蛋白血清	－	－	卌	＋	＋	－
抗DNA血清	－	－	－	＋	－	－
抗ヒストン血清	－	－	－	－	＋	－
正常家兎血清	－	－	－	－	－	－

Fig. 4はＳＬＥ，リウマチ様関節炎及び肝硬変の各疾患症例でＬＥ現象，DNA-因子及び核因子いずれかが陽性を示した例での３因子間の相関を示したものである．

ＳＬＥ13例では LE-，DNA-，核因子３者がそろつて陽性を示したもの８例，３因子中２因子が陽性を示したもの３例，１因子のみの陽性者２例である．

リウマチ様関節炎66例では３因子がそろつて陽性を示した例はなく，２因子の陽性者15例，１因子の陽性者51例を示し，１因子，なかんずく，ＤＮＡ因子単独陽性者が半数を占めた．

肝硬変16例では３因子陽性者３例，２因子陽性者３例，１因子陽性者10例で，後者はＤＮＡ単独陽性者であつた．

Table 15はニワトリ赤血球，ニワトリ赤血球核，ニワトリ赤血球核のヌクレオプロテイン抽出液のおのおのに対する抗家兎血清を作製し，各血清に就いてニワトリ赤血球凝集反応，ニワトリ赤血球核凝集反応，ヌクレオプロテインを抗原とした補体結合反応，ＤＮＡ-ベントナイト反応，ヒストン-ベトナイト反応等を試み，その成績を比較検討したものである．

赤血球の抗血清は著明な赤血球凝集反応陽性所見，軽度の核凝集反応陽性所見を示すが，ヌクレオプロテイン，ＤＮＡなどには反応せず著明なヒストン因子の出現を示した．ＬＥ現象は陰性である．

核に対する抗血清は著明な核凝集反応陽性所見を示し，また軽度の赤血球凝集反応陽性所見を示すが，ヌクレオプロテイン，ＤＮＡ，ヒストン等とは反応を呈しなかつた．ＬＥ現象は陰性である．

ヌクレオプロテインに対する抗血清はヌクレオプロテイン，ＤＮＡと著明に反応，ヒストンとも反応を示すが，ＬＥ現象は陰性であつた．

家兎赤血球をタンニン酸で処理後，ＤＮＡないしヒストンを吸着させ家兎に接種（隔日，10回）した血清は，おのおのＤＮＡ，ヒストンと反応を示した．然しかゝる血清はニワトリ赤血球核，ヌクレオプロテインとは反応せず，ＬＥ現象も陰性であつた．

なおＬＥ現象は家兎白血球，抗原，家兎抗血清を in vitro で混和し，37°C２時間放置，いわゆる間接的ＬＥ試験によつて検討した．

小括：　以上の所見を総括すると，まず臨床観察成績では，ＬＥ因子，核-，ＤＮＡ-因子の血清中への出現態度は，ＳＬＥでは揃つて出現するものが多いが，リウマチ様関節炎，肝硬変では３因子がばらばらにみられる事の方が多い結果を示した．

実験的には一応，抗核-，抗ヌクレオプロテイン-，抗 DNA-，抗ヒストン-抗体などを作製することに成功したが，各抗血清はいずれもＬＥ現象陰性で，また各抗血清の核，ＤＮＡ，ヌクレオプロテイン，ヒストンなどに対する反応態度もばらばらであつた．従つて，これらの所見はＬＥ因子が抗ヌクレオプロテイン抗体ないし，抗核抗体そのものであると見做す仮説には賛意を表し難い成績であると考察される．

IV. 考　案

ＳＬＥの患者血清中に，ＬＥ因子のほか，抗核抗体，抗ヌクレオプロテイン抗体，抗ＤＮＡ抗体，抗ヒストン抗体など，いわゆる細胞核の構成物質に対する抗体が高率に出現することは既に述べた如くである．こゝで問題になるのはＬＥ因子とこれら核物質に対する抗体の関連性であつて，一

般にはＬＥ因子はヌクレオプロテイン，核に対する抗体とほゞ同一のものとみなす仮説が有力視されている[34]．ＤＮＡ，ヒストンに対する抗体とＬＥ因子の相関に就いては，３者を同一とみなすことは出来ないが，ＬＥ現象が出現する如き病態では，ＤＮＡやヒストンに対する抗体も産生され易いという見解が取られている．

今回の臨床ならびに実験的観察成績を綜合すると，核因子，ＤＮＡ因子はＬＥ現象の陰性症例にも証明されるし，また逆に，ＬＥ現象が陽性の例でも核因子，ＤＮＡ因子が陰性を示すことが稀れでない．実験的な観察でも，抗核抗体，抗ヌクレオプロテイン抗体，抗ＤＮＡ抗体，抗ヒストン抗体などの作製は比較的容易であり，おのおのの抗血清は対応抗原とのみ強く反応するし，かゝる方法ではＬＥ現象を出現させることに成功した経験がない．従つて，ＬＥ因子，核因子，ヌクレオプロテイン因子，ＤＮＡ因子，ヒストン因子の相互関係は，個々の因子が相互に同一というのではなく，一つの病態で相い伴つて出現し易い因子群であるとみなすのが，今日の見解では最も適切であると考察される．

かゝる観点からＳＬＥ，リウマチ様関節炎及び肝硬変の血清学的異常所見を検討してみると，Table 16はその要点を示したものであるが，個々の因子の出現頻度に差はみとめられてもこれらの疾患に LE-，核-，DNA-，ヒストン因子が相い伴つて出現し易い病態の存在することが推測される．一方リウマチ様関節炎や肝硬変の臨床像を血清因子陽性者と陰性者にわけて分析してみても，血清因子陽性者に高グロブリン血症を伴うものが多い点をのぞくと，臨床像の上で特に著明な差はみられないし，ＬＥ現象陽性のリウマチ様関節炎，肝硬変症例をＳＬＥと比較してみても，かゝる陽性者がＳＬＥを併発したと推測される如き異常所見は証明されない．従つて，LE-，核-，DNA-，ヒストン-因子が相い伴つて出現し易い病態が，ＳＬＥと同様，リウマチ様関節炎，肝硬変にも存在するとみなすものが適切であると考察される．ＳＬＥ，リウマチ様関節炎，肝硬変の３疾患がいずれも高グロブリン血症を高率に認める疾患群に属することは，かゝる疾患に於ける蛋白質代謝異常と LE-，核-，DNA-，ヒストン-因子の出現し易い病態の関連性を示唆するものと考察される．

Table 16. ＳＬＥ，リウマチ様関節炎，肝硬変の血清学的所見

		ＬＥ現象	ＤＮＡ因子	ヒストン因子	核因子
全身性エリテマトーデス		79％	79％	14％	79％
リウマチ様関節炎		4	41	8	27
肝硬変	Ａ型	25	75	56	38
	全症例	6	31	24	12

最後に，上述の如くＳＬＥではLE-，核-，DNA-因子３者が揃つて出現した例が多く，肝硬変，リウマチ様関節炎では３因子がばらばらに出現する例が寧ろ多数を占める成績を認めた．かゝる所見はこの様な因子の出現し易い共通の病態の程度の差によるものか，一見共通の病態にはみえるが，質的に相違した病態が介在するのか，今日の成績からは結論出来ない．然し，３者が出揃つて証明されたＳＬＥの症例でも，３因子の揃うまでに時間的な経過を要した症例を経験してみると，ＳＬＥと他の２疾患の血清学的異常像の間に本質的な差があるのではない様にも推測される．また，抗グロブリン血清や抗フィブリノーゲン血清がＤＮＡやヒストンに対しても反応を示したことは，ＤＮＡやヒストンに反応する因子の出現機転がかなり非特異的な性格を有していることも推測させる．

Ｖ．結　語

以上，リウマチ様関節炎，肝硬変を主として，これら疾患に於けるＬＥ因子，及び DNA-，ヒストン-，核-因子の陽性率ならびに陽性所見と臨床像の関連性等に就いて検討した．

(1)　リウマチ様関節炎では113例中ＬＥ現象４％，ＤＮＡ因子41％，核因子27％，ヒストン因子８％の陽性率を示し，一方，肝硬変51例ではＬ

E現象6％，DNA因子31％，ヒストン因子24％，核因子12％の陽性所見を得た。

(2) 両疾患に於けるこれらの血清学的異常所見と臨床像の関連性を，血清反応陽性者群，陰性者群で比較した範囲では，高グロブリン血症が陽性者に高率に認められる点をのぞくと，陽性，陰性群で特に臨床症状の差は認められない。もつとも肝硬変の血清学的異常所見はA型肝硬変にみられ易い様である。

(3) LE因子，DNA因子，ヒストン因子，核因子は相互に同一の因子ではなく，或る種の病態で伴つて出現し易い因子群であると考察される。

(4) かゝる因子群の出現し易い病態としてSLE，リウマチ様関節炎，肝硬変に共通してみられ易い高グロブリン血症が何らかの関連性を有していることが推測される。

終りに，本講演の機会を与えられた中川会頭，本シンポジウム司会大島良雄教授，本研究に御指導御校閲を頂いた上田英雄教授，また教室員各位の御援助に厚く感謝の意を表します．また，多数の資料を提供して御援助頂いた，東大物療内科（大島良雄教授），伊東国立温泉病院（伊藤久次院長），浅草寺病院（大森亮雅博士），東京鉄道病院第三内科（金児克己医長）の各位に深謝の意を表します．

文　献

1) 小宮正文：第15回日本医学会総会学術集会記録 Ⅱ：208, 1959. — 2) Kievits, J.H., et al.: Ann. rheum. Dis. 15：211, 1956. — 3) Ogryzlo, M.A.: Pediatrics 19：1109, 1957. — 4) Perry, H.M., and Schroeder, H.A.: J.A.M.A. 154：670, 1954. — 5) Mackay, I.R., et al.: Lancet Ⅰ：65, 1959. — 6) 舘野功，森田武子：医学のあゆみ，29：607, 1959. Hollman, H.R.: J. Pediat. 56：109, 1960. — 7) Alexander, N.R.M., et al.: Ann. rheum. Dis. 19：338, 1960. — 8) Miescher, P., and Strässle, R.: Vox Sang. 2：283, 1957. — 9) Hijmans, W., and Schmit, H.R.E.: Vox Sang. 4：376, 1959. — 10) Kayhoe, D.E., et al.: New Engl. J. Med. 263：5, 1960. Bozicevich, J. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 103：636, 1960. — 11) Engelfriet, C.P., et al.: Vox Sang.: 4：485, 1958. — 12) Calabreci, P.: J. clin. Invest. 38：2091, 1959. — 13) Friedman, E.A., et al.: New Engl. J. Med. 262：486, 1960. — 14) 山口潜：日血会誌，23：500, 1960. — 15) Hollman, H.R., and Deicher, H.: J. clin. Invest. 38：2059, 1959. — 16) Harvey, A.M., et al.: Medicine 33：291, 1954; Van Loghem, J., et al.: Vox Sang. 2：257, 1957; Weinreich, J.: Vox Sang. 2：294, 1957; Lee, S. and Sanders, M.: J. clin. Invest. 34：1814, 1955. — 17) Baehr, G., and Klemperer, P.: Systemic Lupus Erythematosus. Grune & Stratton. New York. 1959. — 18) Soffer, L.J.: Systemic Lupus Erythematosus: (17) 73, 1959. — 19) Harvey, A.M., et al.: Medicine 33：291, 1954. — 20) Friedman, I.A., et al.: Ann. intern. Med. 46：1113, 1957. — 21) Fallet, G.H., et al.: Helv. med. Acta 26：772, 1959. — 22) Gsell, O., und Miescher, P.: Helv. med. Acta 25：437, 1958. — 23) Friou, G.J., et al.: J. Immunol. 80：324, 1958. — 24) Alexander, E.A., et al.: Ann. rheum. Dis. 19：338, 1960. — 25) Friedman, E.A.: New Engl. J. Med. 262：486, 1960. — 26) Bateman, M., et al.: Ann. rheum. Dis. 17：114, 1958. — 27) Vachtenheim, V.J.: Z. Inn. Med. 15：417, 1960. — 28) Kievits, J.H., et al.: Ann. rheum. Dis. 15：211, 1956. Bevans, M., et al.: Amer. J. Med. 16：197, 1954. — 29) Schmid, F.R., et al.: Amer. J. Med. 29：56, 1961. — 30) Slocumb, C.H., et al.: Ann. intern. Med. 46：88, 1957. — 31) Alexander, M. R.M., et al.: Ann. rheum. Dis. 19：338, 1960. — 32) 上田英雄，他：臨床の日本，6：1139, 1960. — 33) Mackay, I.R., et al.: Gastroenterol. 40：617, 1961. — 34) Alexander, W.R.M., and Duthie, J.J.R.: Brit. med. J. Ⅱ：1565, 1958. — 35) Hollman, H.R.: Ann. Rev. Med. 11：231, 1960; Godman, G.C.: Systemic Lupus Erythematosus. (17): 17, 1959.

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シ ン ポ ジ ウ ム

膠 原 病 の 臨 床

III-a. 敗血症（亜急性細菌性心内膜炎）の側からみた膠原病

慶応大学医学部内科（指導三方一沢教授）
講 師 勝 正 孝

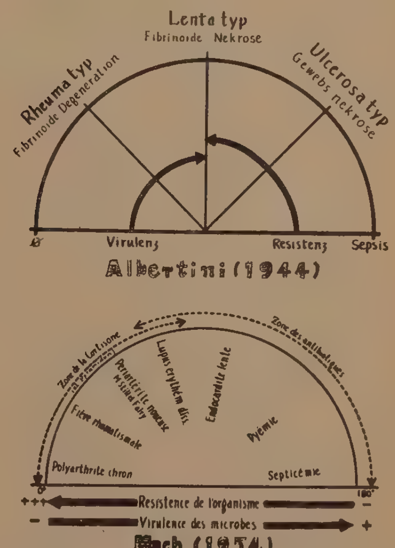
目 次

I. 序

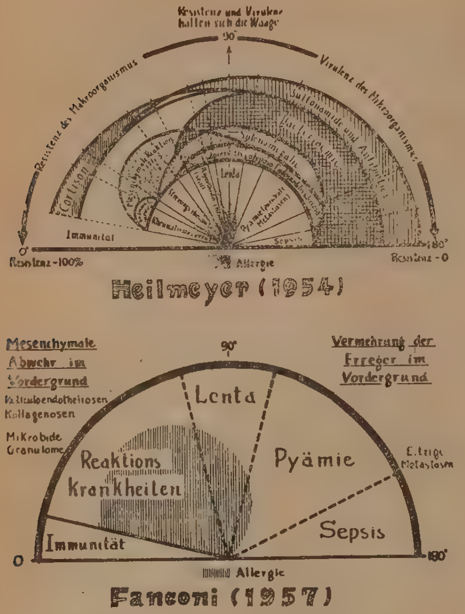
1944年 V. Albertini らは家兎の溶連菌の感染実験の結果，菌の毒力（Virulenz）と生体側の抵抗力（Resistenz）との相関関係により一連の異つた形の疾患の生起せられる事実を述べ[1]，かの有名なる半円の模型図を提唱した[2)3)4)]．その後 Mach (1951)[5]，Heilmeyer (1954)[6]，Fanconi (1959)[7] らにより若干加筆修正が加えられた（第1，2図）.

Mach らの半円では図の如く亜急性細菌性心内膜炎(subacute bacterial endocarditis ; Endocarditis lenta，以下亜）に隣接してエリテマトーデス（以下ＳＬＥ）が位置し，両疾患の極めて近縁であることが窺われる。

半円上での両者の近縁性に関してはいずれもアレルギーを重視し，反応性疾患（Reaktionskrankheiten）或いは間葉性反応（mesenchymale Reaktion）なる表現を用いている．半円上両疾患が近縁であることを裏付けるように，我々臨床家は実際亜の如き慢性敗血症と，いわゆる膠原病（以下膠）との鑑別に苦しむ症例に遭遇することがある．演者は敗血症，ことに症例数の関係上主として亜と膠原病に関して，各種の面から両者の異同につき以下のような検討を加えた。



第1図．Albertini 及び Mach の模型図



第２図．Helmeyer 及び Fanconiの模型図

なお演者は膠原病としては Klemperer[8)9)] により規定せられたＳＬＥ，結節性動脈周囲炎（以下ＰＮ），強皮症（以下ＳＤ），皮膚筋炎（以下ＤＭ），リウマチ熱（以下ＲＦ），リウマチ様関節炎（以下ＲＡ）の６疾患のみを対象とした．

II.　動物実験よりの観察

（公務員共済　立川病院[10)11)]）

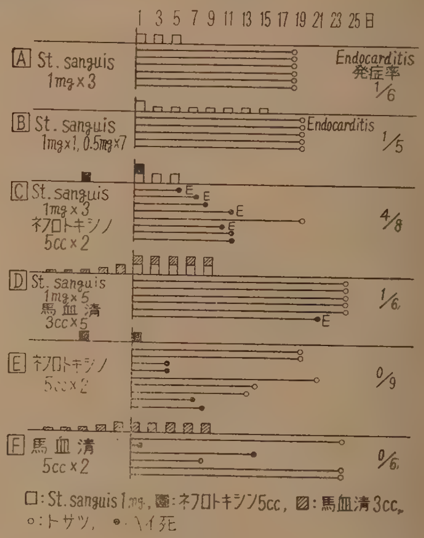
我々ならびに共同研究者は三方教授の指導のもとに多年に亘り，実験的細菌性心内膜炎に関する動物実験を行ない，心内膜炎の発症には原因菌の側，宿主生体の側の両面に多くの要因があり，それらの組合せ，時には単独作用により心内膜炎が惹起せられることを明らかにして来た[12)〜18)]．

今回は菌と感作物質とを用い，両者単独の場合と併用の際の心内膜病変及び血管変化その他について検索を行なつた．

実験方法は第１表の如くで，菌のみの群，つぎに感作物質として馬血清またはネフロトキシンのみの群，さらに菌とこれら物質との併用群の３群に大別して実験を行なつた．

第１表．家兎の実験的心内膜炎（Ｉ）

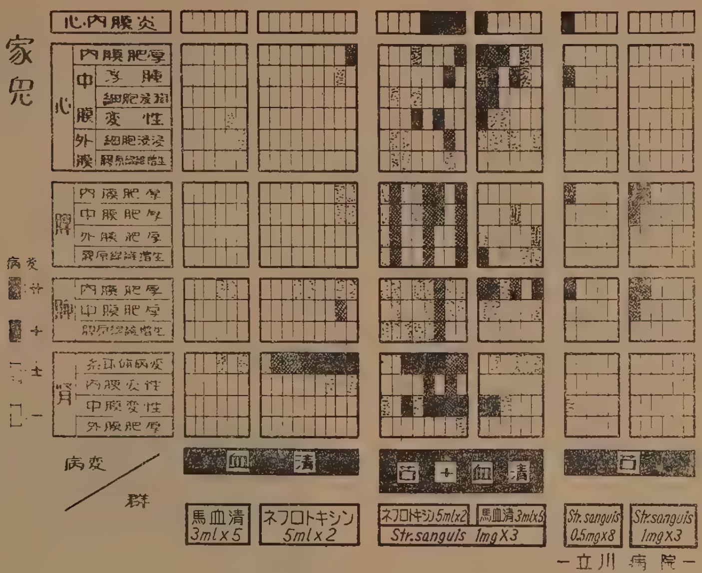
実験動物：　体重約２kg，白色健康家兎
菌液：　St.-sanguis　１％糖加血液寒天
　　培地24時間培養
　　集落→生食水１mg/ml
ネフロトキシン：　馬杉の方法による
　　抗体価×　256以上，56°C30分．
馬血清：　北里研究所より，56°C30分．



第３図．家兎の実験的心内膜炎（Ⅱ）
Ａ．発症方法．生存日数，心内膜炎発症率．

実験成績は第３図の示す通りで，各臓器の組織学的所見は第４図の如くである．

併用群では両者単独群より，心内膜病変が著明で，心内膜炎の発病率も明らかに高く，同時に心，脾，肺の各小動脈にも高度の変化を来たし，なかんずく心内膜炎を惹起した例にフィブリノイド変性，またはいわゆる“onion skin”などの所見があつた．以上菌と感作物質の併用の病変は，２因子が個々に起こした病変の単なる和として解釈するのは困難であり，むしろ両因子による相乗作用を想定せしめる．この事実は亜が細菌性疾患であると同時に，Fanconi[7)] らの言う反応性疾患としての要素をも併有しているとの示唆を与え，反応性疾患の点で半円上亜が膠原病に隣接するの



第4図．家兎の実験的心内膜炎（Ⅲ）
B．心内膜炎発症率と組織学的所見

"むべ"なるのを思わしめる．

同時に組織学上膠原病様の諸変化が菌と感作物質の併用群に最も明らかに認められた点は膠原病の一部の病因解明にも興味ある事実といえよう．

III．剖検症例における病理組織学的所見

敗血症において，侵入細菌と生体との闘争の"場"の意味において，間葉性組織とくに血管病変に注目し，それら病変と膠の特徴ある血管結合織所見[20)21)]との異同に関し検討した．検索側はいずれも慶大病理学教室または同教室関係病院における剖検例で膠25例，内訳はＳＬＥ９，ＰＮ６，ＳＤ２，ＤＭ０，ＲＦ７，ＲＡ１であり，亞26例，粟粒結核10例，急性敗血症10例，計71例である．

これら剖検例につき心，肺，腎，肝，脾，膵の各臓器の血管病変を主眼に検索した．血管は小，および中等大の動脈を対象とし，血管病変のうち動脈硬化性病変と考えられる所の，内膜増生，内膜および中膜における線維化，硝子化等の変化は，検査成績からすべて除外した．なお我々の各病変の判定規準は以下に記すごとくである．

1）内膜下血性浸潤

内膜下にエオジンに濃染した均等な物質，特に赤血球を入れるもの．マロリー染色で赤染する．

2）血管炎

血管内，中膜の炎症性変化．内膜及び中膜に炎症性細胞（白血球，プラスマ細胞，リンパ球）浸潤のあるもの，特に白血球に主眼を置いた．

3）フィブリノイド変性

壁構造破壊し，エオジンに濃染し，マロリー染色で赤染，フィブリン染色陽性の無構造物質の出現しているもの．

4）血管周囲炎

血管周囲に主として炎症性細胞，特に白血球浸潤のあるもの（リンパ球，プラスマ細胞浸潤だけのものは除外した）．

5）血管周囲線維化

血管周囲に不規則な線維が密にあるもの．特に正常の血管周囲結合織との識別に留意して，きわ

めて明らかに差のあるものを陽性とした。この際リンパ球，プラスマ細胞など慢性炎症の際に出現する細胞を参考にした。

判定にさいし，炎症その他の局所病変に隣接する部分は勿論，心では心筋胼胝内，弁膜附着部の血管病変はすべて除外した。

心，肺の所見は第2表，腎は第3表の示す通りである。

肝では従来から言われている如く，膠では変化が少なく，僅かにＳＬＥ，ＰＮ各1例に血管周囲線維化を認めたのみであり，他の疾患でも亞に1例あつたにすぎない。

膵ではフィブリノイド変性をＳＬＥ1例，ＰＮ3例に認め，ＰＮ例は血管炎，血管周囲炎，血管周囲線維化を伴なつていた。その他の疾患には全く変化が見られなかつた。

脾ではＳＬＥ全例にいわゆる onion skin 様血管周囲線維化を認めた。ＰＮ例ではフィブリノイド変性および血管周囲の肉芽腫形成を認めた。ＰＮ6例中1例にフィブリノイド変性，1例に血管周囲の肉芽腫形成，他の1例に onion skin 様血管周囲線維化を認めた。

総括的に概観すると，フィブリノイド変性は，心，肺，腎の血管に膠で高率に見られたが，亞の心にも少数例に認められ，他の疾患には見られなかつた。急性敗血症の腎糸球体に1例認められた。膠では当然であるが，同一例の各臓器に血管炎及び血管周囲炎を認めたものが多い。これに反し亞では1例のみに心，肺ともに血管炎と血管周囲炎

第2表．心，肺における病理組織所見（剖検症例）

	膠原病												敗血症							
	SLE		PN		SD		RF		RA		計		SBE		粟粒結核		急性敗血症		計	
	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺	心	肺
症例数	7	9	5	6	2	2	7	5	1	1	22	23	26	26	9	9	10	10	45	45
内膜下血性浸潤			1				1				9.1%	%	1						2.2%	%
血管炎		1	1	2							4.5	13.0	1	1					2.2	2.2
フィブリノイド変性	1		2	2							13.6	8.7	2						4.4	
血管周囲炎		1	2	2			2				18.2	13.0	2	1	2		3		15.6	2.2
血管周囲線維化	5	3	4	5		1	4	1			59.1	43.5	17	6	6	2	4	3	60.0	24.4
アショッフ体							3				13.6		3				1		8.9	
マッソン体		2										8.7								

備考：空欄はすべて"0"

第3表．腎における病理組織所見（剖検症例）

		膠原病						敗血症			
		SLE	PN	SD	RF	RA	計	SBE	粟粒結核	急性敗血症	計
症例数		9	5	1	6	1	22	25	7	8	40
中等大動脈	血管炎	4	4				36.4%				%
	フィブリノイド変性	6	4	1			50.0				
小動脈	血管炎	4	3				31.8			1	2.5
	フィブリノイド変性	5	4	1			45.5				
最小動脈	血管炎	5	2				31.8				
	フィブリノイド変性	5	3				36.4				
糸球体	フィブリノイド変性	7	3				45.5	2		2	10.0
	wireloop lesion	7					31.8				

備考：空欄はすべて"0"

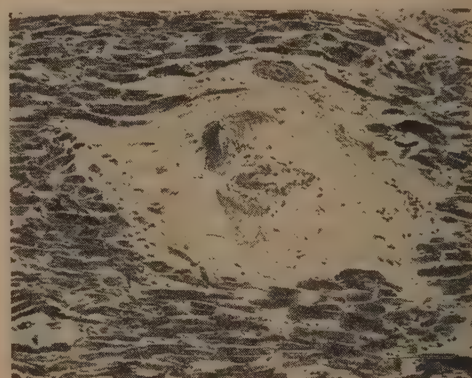


写真1．S.B.E. 例（剖検番号3516）60才，♀
心筋内小血管々壁に見られたフイブリノイド変性，血管周囲の線維化も著明に認められる．

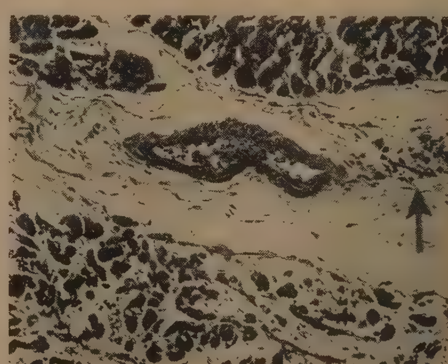


写真2．S.B.E. 例（剖検番号3665），18才，♂
心筋内中血管周囲にみられたアショッフ結節

があつたが，他の疾患ではかゝる傾向は全く認められなかつた．

血管周囲線維化はＳＬＥ，ＰＮには多数に存在するが，他の疾患にも相当な頻度に見られた．

亜の剖検例中，リウマチの既往の明らかなものと，明らかでないものと血管病変を比較してみたが，両者間に大差はなかつた．

肺におけるマッソン体はＳＬＥ２例に認めた．

腎のいわゆる “wire-loop lesion” はＳＬＥに高率であつた．

アショッフ結節はＲＦ３例，亜３例，急性敗血症１例に認められた．

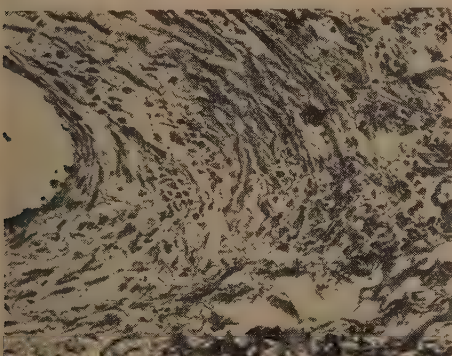


写真３．S.B.E. 例（剖検番号4455）肺，45才，♂．肺の中等大の血管に見られた中膜の単核球を主とした細胞浸潤．附近に肺炎などの炎症性変化は見られなかつた点より，血管自身の炎症と考られる．

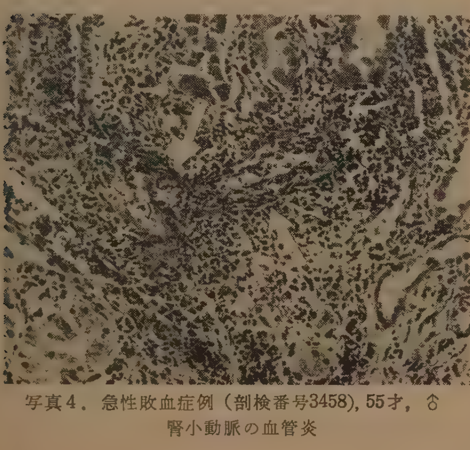


写真４．急性敗血症例（剖検番号3458），55才，♂
腎小動脈の血管炎

以上各臓器における綜合所見を亜，粟粒結核，急性敗血症の群と，膠の両群で比較すると，両者の間に組織変化の程度ならびに頻度において上述のようにかなりの相違があり，ことに腎においては甚だしい．

しかしながら亜その他の敗血性疾患でも症例によつて病理組織上，膠類似の所見を示す症例もある点に注目すべきであろう（写真１〜４）．

IV．臨床例について

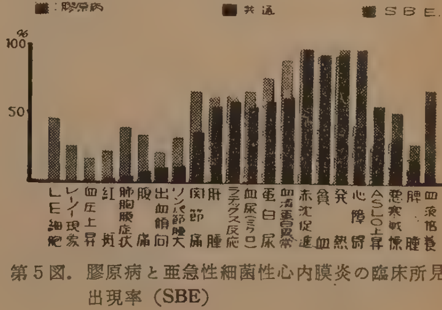
A．調査例とその症状

調査例はいずれも最近数年間に慶大内科及び関係諸病院に入院したもので，生検，剖検その他により診断を確定しえた症例である．今回はシンポジウム担当の都合により膠原病としてはリウマチ性疾患（ＲＡ，ＲＦ）以外のものを主なる対象とした．

症例はＳＬＥ16，ＰＮ５，ＳＤ３，亜26，粟粒結核３，急性敗血症１，計54例である．

第５図は膠と亜の臨床所見出現率であり，右端の血液培養，脾腫，ＡＳＬＯ上昇などは亜に多くみられ，左端のＬＥ細胞，レーノー現象，血圧上昇，特徴ある紅斑などは膠に多い．中央の発熱，貧血，赤沈亢進，その他は両者ともに多く出現する．

第４表は症例別の臨床所見の表であり，通覧すると，亜では25例中18例，72％に血液培養陽性であり，ＳＬＥ11例中７例，63.3％にＬＥ細胞が陽性である．その他の疾患にも特有なる症状を具備した症例が，一般には多いが，症状が極めて非定型的で錯綜し，鑑別に難渋を来たす症例も必ずし



第５図．膠原病と亜急性細菌性心内膜炎の臨床所見出現率（SBE）

第4表．膠原病並びに亜急性細菌性心内膜炎にみとめられた症状

疾患	症例	性	年令	クームス	LE細胞	レイノー現象	血圧上昇	紅斑	肺胸膜症状	腹痛	出血傾向	リンパ節腫大	関節痛	肝腫	鏡検的血尿	蛋白尿	LFT	血清蛋白異常	赤沈亢進	貧血	発熱	心障害	ASLO上昇	悪寒戦慄	脾腫	血液培養
エリテマトーデス	S.H	♀	74			●	●	○	○	●	○	○	●	●	●	●			●	●	●	○		○	●	○
	O.M	♀	19	●	●	○	○	○	○	○	●	○	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○
	O.H	♀	21			○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●		●	●	●	●	○		○	○	○
	Y.F	♀	23		●	●	○	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	○	○	○	○
	O.Y	♀	25			○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●		●	●	●	●	○	○	○	○	○
	K.M	♀	24		○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●		○	●	○
	I.S	♀	24			○	○	○	○	●	○	●	●	●	●	●		●	●	●	●	○		○	○	○
	T.N	♀	26		●	○	○	○	●	○	○	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	○	○
	W.M	♀	28	●	●	○	●		○	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
	Y.K	♀	30		●	○	○	●	○	○	●	○	●	●	●	●		●	●	●	●	●	○	○	○	○
	I.T	♀	30		○	○	○	○	○	●	○	●	●	○	●	●		●	●	●	●	○		○	○	○
	O.I	♀	31	○	●	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
	U.S	♀	31	○	○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
	I.T	♀	40		○	○	○	●	○	●	○	○	○	○	●	●		●	●	●	●	●		●	○	○
	Y.M	♀	52		●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	●	●		●	●	●	●	○		○	○	○
	S.T	♂	36		○	○	●	○	○	●	●	○	●	●	●	●	○	●	●	●	●	○	○	○	○	○
結節性動脈周囲炎	[illegible]	[illegible]	[illegible]		○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○	○		○	●	●	●	○	○	○	○	○
	[illegible]	[illegible]	25		○	●	○	○	●	○	○	●	●	●	●	●		●	●	○	●	○		●	●	○
	[illegible]	[illegible]	[illegible]			○	○	○	●	○	○	○	●	●	●	●	●	●	○	●	●	○		●	●	○
	I.T	♀	57			○	○	○	●	●	●	○	●	○	●	●		●	●	●	●	●		○	○	○
	K.K	♀	56		○	●	○	○	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	○	○
強皮症	K.K	♀	25		○	●	○	○	●	○	●	○	●	●	○	○		●	●	●	○	○		○	○	○
	K.S	♀	50		○	●	○	○	●	●	○	○	○	●	●	○		●	●	○	○	●		○	○	○
	W.S	♂	58			○	●	○	○	○	○	●	●	●	○	○	○	○	●	●	●	●	○	●	○	○
亜急性細菌性心内膜炎	F.J	♀	16			○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●		○	○	●
	H.Y	♀	21	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	○	●
	K.H	♀	21			○	○	●	○	○	●	○	●	●	●	●			●	●	●	●		●	●	●
	S.T	♀	21				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	Y.K	♀	24			○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	○	○	○	●
	T.R	♀	29			○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	○			●	●	●	●		○	○	○
	C.K	♀	30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○		●	●	●	●	●	●	○	○	●
	T.K	♀	33				○	○	●	●		●	○	●	●	●			●	●	●	●	○	●	●	●
	S.S	♀	36			○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	●			●	●	●	●		●	●	●
	T.F	♀	42			○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●			●	●	●	●		○	●	○
	N.M	♀	50	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	●	●	○	●	●	○	●	○	●
	S.S	♂	11			○	○	○	○	○	○	●	○	●	○	○		●		●	●	●		●	○	○
	S.K	♂	17			○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	●			●	●	●	●	●	●	○	○
	T.I	♂	19	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○
	M.Y	♂	23	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●	○	●	●	●	●	●	●	○	○
	I.M	♂	23			○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●				●	●	●		○	○	○
	M.M	♂	24			○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○		○	●	●	●	●		○	●	○
	O.K	♂	27			○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○		●	●	●	●	●	○	○	●	●
	Y.K	♂	27		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○	○	●
	M.B	♂	37			○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	○				●	●	●		○	○	○
	S.K	♂	37	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	●	●	●	●	○	○	●
	S.K	♂	40	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	○	○
	S.M	♂	40			○	○	○	○	○	●	○	○	●	●	●			●	●	●	●		●	○	○
	H.H	♂	45			○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●		○	●	●	●	●		●	○	○
	N.T	♂	52			○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●		●	●	○	●	●		●	○	●
	T.H	♂	38	○		○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	○		●		●	●	●		●	●	●
敗血症	S.R	♀	60				○	○	○	○		○	○	●	○	●		●	●	●	●	●		●	○	●
粟粒結核	K.H	♂	27			○	○	○	●	●	○	○	○	●	●	●		○	●	●	●	●		●	○	○
	[illegible].Y	[illegible]	[illegible]			○	○	○	●	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	○
	M.S	♂	51			○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	●		○	●	●	●	●		●	●	○

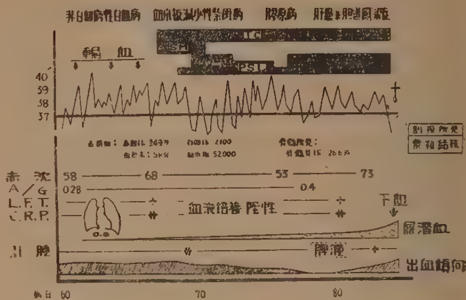
註 ●：陽性症状 ○：陰性症状

も稀でない[22)～25)]．その二，三を以下に示す．

B．症例展示

症例1．A.Y. 45才，♂（第6図）．

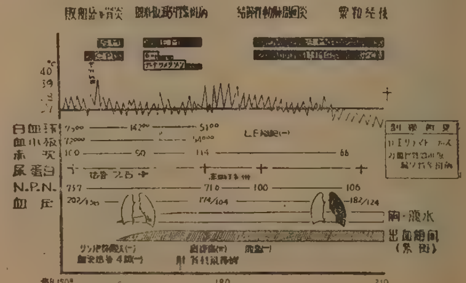
弛張熱（悪寒戦慄），肝腫，右季肋部痛，軽度の黄疸があり，某病院に入院．胆道感染症の診断のもとに，ペニシリン（Pc），クロラムフェニコール（CP）とエリスロマイシン（EM）併用も無効，貧血，出血斑を呈するに至り，肝癌，血液疾患の疑いにて当院に転院す．高度の貧血，白血球減少，



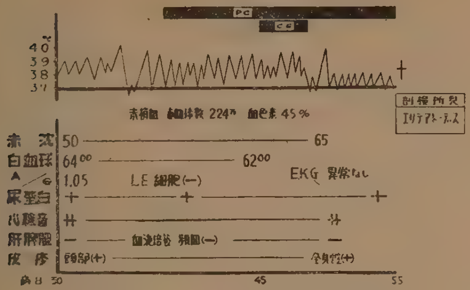
第6図．症例1．A.Y.，45才，♂

血小板減少，骨髄像に骨髄芽球26.6%を認め，出血傾向(卄)により非白血性白血病，血小板減少性紫斑病（症候的）が疑われ，輸血（計5200ml）さらにプレドニソロン（PSL）とPSLによる感染誘発防止の目的もかねて，ストマイ（SM）とテトラサイクリン（TC）の併用を行なつたが著変なく，血性の胸・腹水を呈し肝臓癌も考えられた．以上の諸症状及び A/G 比の高度逆転，γ-グロブリン増加(3.79g/dl)，ラテックス反応（LFT）陽性その他から膠も考えられた．以上の様に臨床診断極めて困難であつたが，剖検により粟粒結核なることが判明した．

本例は原病は粟粒結核ではなく，PSLのために潜在性の結核が増悪活動性となり，粟粒結核を来たし，死亡時には粟粒結核としての病理所見が支配的であつたのではないかとの反省の必要はあるが，PSLの投与は14日間計 380mgにすぎず，全般の経過から粟粒結核が本来からのものと考え



第7図．症例2．S.T.，36才，♂



第８図．症例３．K.M.，24才，♀
亜急性細菌性心内膜炎

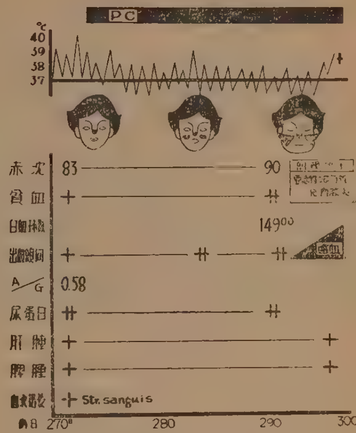
られる．

症例２．S.T.，36才，♂（第７図）．

海水浴後弛張熱，関節痛を主訴とし入院，入院６カ月前より腎炎および手掌，足蹠，時に頬部，耳介にも小指頭大，粟粒大の発赤が出没した．高度貧血，白血球増多症（21400〜13000），好中球増多（88％前後），血小板減少，血尿，血圧，ＮＰＮの上昇，肝腫，赤沈高度促進，A/G 比の高度逆転（0.33〜0.42）あり，敗血症兼腎炎が疑われ，交換輸血と共にＳＭ＋ＣＰ併用したが無効．下腹部痛，嘔吐，睡眠障害，出血斑，紫斑を呈し胸・腹水を認め，血小板減少性紫斑病，ＰＮなども考えられ，デキサメサゾン 6.0mgとＥＭ 1.2g の併用をしたが奏効せず，再び感染症特に粟粒結核も考慮し，抗結核剤も投与したが，次第に尿毒症状増強，死亡した．剖検により，ＳＬＥ兼血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）であることが判明した．なお血清鉄，銅値が膠型（鉄は下降するが，銅の上昇が明らかでない）であつた．

本例はＴＴＰ[23)26)]としては，尿ウロビリノーゲン増加（—），血清ビリルビンの上昇（—），平均赤血球容積91μ^3（正常87±５μ^3），特異なる中枢神経障害（—）（発音障害，傾眠状態などがあるが，ＴＴＰのためより腎障害によると思われる），赤沈の高度促進，A/G比の高度の逆転などの点は多少定型的でない点があるが，これはＳＬＥが併存するためであろう．

症例3.　K.M.，24才，♀（第８図）．



第９図．症例４．K.H.，21才，♀
亜急性細菌性心内膜炎

弛張熱を主訴として入院，貧血，尿蛋白，顕微鏡的血尿，心雑音，赤沈促進，発疹，リンパ節腫大あり，ＬＥ細胞（—），A/G 比正常，血液培養３回陰性であつたが，亞の疑いのもとに Pc 治療を行なつたが無効で，一時コーチゾン（１日 100〜50mg）も併用したが奏効せず，湿疹様発疹，口内炎を認め，次第に衰弱死亡した．剖検によりＳＬＥなることが判明した．

症例4.　K.H.，21才，♀（第９図）．

弛張熱の主訴で入院し，心雑音，肝脾腫，貧血，顕微鏡的血尿，蛋白尿，赤沈亢進，A/G 比逆転あり，血管培養により St. sanguis（緑連菌の一亞型）を検出，亞なる事が確診された症例であるが，出血傾向を認め，経過中ＳＬＥを思わしめる紅斑を顔面に来たし，後に大量喀血により死亡したが，剖検上では亞のみであり，なんらＳＬＥ様の所見をえていない．

Ｃ．二，三の検査成績

次に二，三の検査成績により眺めると，リウマチ血清反応であるラテックス（ＬＦＴ），ベントナイト（ＢＦＴ）反応の結果では，第５表の如く膠，亞では共に50％内外に陽性を示し，両者に差がないが，急性敗血症，その他の感染症では51例全例陰性であつた．

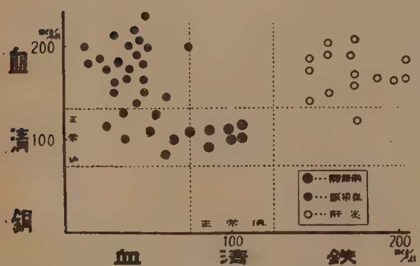
第5表，膠原病と感染症のL.F.T.（ラテックス），B.F.T.（ベントナイト）反応

	病名	L.F.T. 症例数		L.F.T. 陽性率 %		B.F.T. 症例数		B.F.T. 陽性率 %	
膠原病	R A	162		83.2		107		81.3	
	R F	107		13.0		28		14.2	
	SLE	13	22	46.1	59.0	14	23	50.0	56.5
	P N	6		83.3		6		83.3	
	S D	3		66.6		3		33.3	
	D M	0		0		0		0	
感染症	SBE	14		57.1		15		40.0	
	粟粒結核	1		1/1		0		0	
	敗血症その他	51		0		51		0	

第6表．膠原病の血清鉄銅

症例	年令	性	病名	血清鉄 mcg/dl	血清銅 mcg/dl
Y. S.	46	♀	S.L.E.	90	110
E. K.	24	♀	S.L.E.	62	100
M. I.	28	♀	S.L.E.	95	100
Y. I.	30	♀	S.L.E.	75	115
I. O.	30	♀	S.L.E.	51	94
E. S.	27	♀	S.L.E.	26	122
M. O.	17	♀	S.L.E.	102	110
E. S.	30	♂	S.L.E.	47	128
M. W.	28	♀	S.L.E.	33	131
F. Y.	24	♀	S.L.E.	105	120
K. K.	58	♀	P.N.	30	110
K. N.	27	♀	P.N.	90	108
S. Y.	38	♀	P.N.	30	180
K. K.	25	♀	S.D.	91	108
S. K.	27	♀	S.D.	53	113

S.L.E. …… エリテマトーデス
P.N. …… 結節性動脈周囲炎
S.D. …… 強皮症



第10図．膠原病および感染症における血清鉄銅値

血清鉄銅値（第6表及び第10図）[27]，一般感染症では有熱期に血清鉄は下降し銅は上昇する．処がRA，RF以外の膠では鉄は同様下降を示すが，銅が上昇しない点が異つている．

V. 血清学的検索

我々は数年来リウマチ血清反応に関して研鑽中であるが[28)~31)]，第6表に示したようにLFT，BFTはRAには勿論であるが，SLE，PN，その他の膠原病，さらに亞にも相当な頻度で陽性を示すことを知つた．

そこで亞と膠との関連性をFII系リウマチ血清反応（Cohn[32]の Fraktion II～ γ-グロブリンを使用しての血清反応の意）の面より追求の目的で，以下の症例に二，三の血清学的検討を行なつた．

A．カラムクロマトグラムと濾紙電気泳動図

検査対象例： 慶応病院及び関係諸病院の外来，入院患者でRA 6，SBE 7，SLE 3，PN 2，SD 2，その他2（慢性腎炎，慢性肝炎各1），健康者2，計23例である．

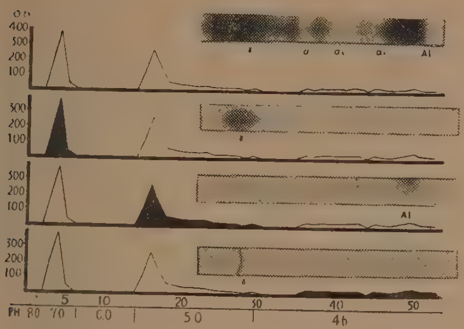
検査方法： 血清は前処置として18時間 pH 7.0 燐酸塩緩衝液(starting buffer)で透析した．カラムクロマトグラフィーに関しては Ziffらの方法[33]により，DEAEセルローズを用い，pH 8.0～4.6の燐酸塩緩衝液を漸次変化流下せしめた．各分画はビュレットの方法で発色し，光電比色計 550 mμ で蛋白量を測定しグラフを作製した．

濾紙電気泳動法[34)35)]は東洋濾紙 No. 51を用い，240 V，4 mA で5時間行ない，アミド・シュワルツで染色した．

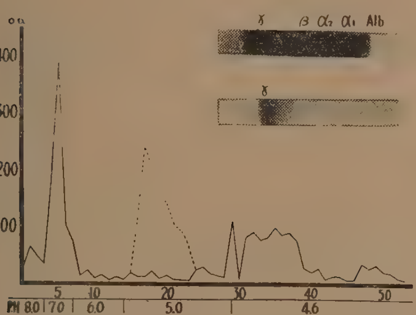
検体のあるものは数分画を集め濃縮し，泳動を行なつた．

検査成績： 正常人では前処置した全血 1.0 ml をDEAE 2.5g を用いて展開すると第11図の如くで，三つの峰よりなつている．第Iの峰はpH 8.0～7.0で溶出され，濾紙泳動では γ-グロブリン及び少量のβ-グロブリンより成り，第IIはpH 5.0で出現，光学密度は第Iより低値を示すものが大部分である．

濾紙泳動ではアルブミンと少量の α-グロブリンであつた．第IIIの峰は，pH 4.6で現われ光学密度は前二者に比べて遥かに少なく，濃縮によつて



第11図．カラムクロマトグラムと濾紙電気泳動図



第12図．オイグロブリンのカラムクロマトグラム

えたものを濾紙泳動にかけると，γ-グロブリンに一致した．

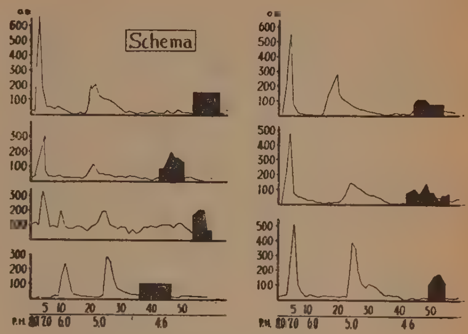
次に　Craig の方法[36]によつて正常人血清よりオイグロブリン分画を分離し，このカラムクロマトグラムを作製すると第12図の如くで，第Ⅱの峰即ちアルブミンが欠如し，グロブリンが少量であるが広い範囲に存在分布することが注目される．

R A, 亞, その他の膠についてカラムクロマトグラムを作製したが，これらは濾紙電気泳動図と同様各疾患の間及び正常人との間にも型 (pattern) の上では明らかな相違を認めえなかつた．

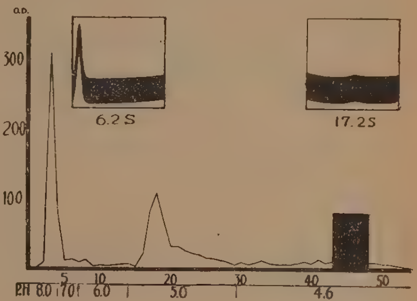
B．ベントナイト凝集物質の分布

次に前記症例についてベントナイト凝集物質をカラムクロマトグラムの各分画で検討した．

検査方法：　B F Tに関しては我々が報告した方法で行なつた．血清の超遠心分離は農林省家畜



第13図．R.A. のカラムクロマトグラム



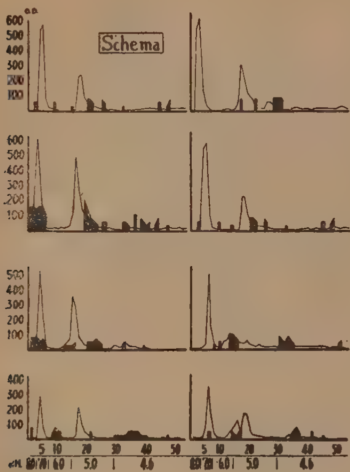
第14図．R.A. のカラムクロマトグラムと超遠沈

衛生試験所高浪満氏の御厚意で行なつた．

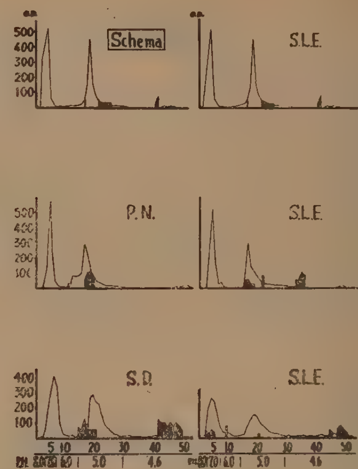
検査成績：　1) R Aでは6例全例に第Ⅲの峰 (pH 4.6で溶出される) の γ-グロブリン分画にのみベントナイト凝集物質が検出された(第13図)．第Ⅰの峰を超遠心分離 (52000r.p.m.～8分) で分析すると，Svedberg 沈降恒数[37] 6.2 Sに相当するグロブリンであり，第Ⅲの峰の濃縮したものは17.2 Sのグロブリンであつた (第14図).

2)　亞，B F T10倍以上に陽性に示した症例の血清について検すると，ベントナイト凝集物質は7例とも総べてのpHによつて溶出された分画に広範囲に存在することが明らかとなつた (第15図). 第Ⅰの峰を超遠心分離器にかけると，6.3S＋16.6 Sの混合物であつた (第16図).

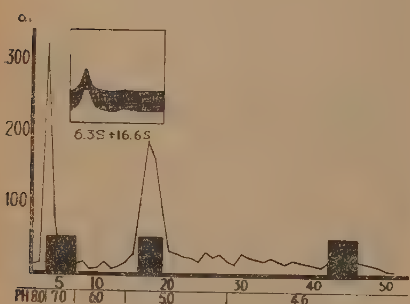
3)　膠，S L E, P N, その他の症例では第17図のようにベントナイト凝集物質は，R Aの如く，一カ所のみでなく，二カ所以上の分画に出現する



第15図．亜のカラムクロマトグラム



第17図．膠原病のカラムクロマトグラム



第16図．亜の凝集物質ならびにその超遠沈

ことを知つた．しかし亜では(第15図)pH0.8～7.0の部分にも大多数の症例がベントナイト凝集物質が溶出されるが，ＳＬＥ，ＰＮでは，ほとんどの例が，この部に溶出されない点，亜とやゝその趣を異にしていると思われ，甚だ興味深いものがある．今後さらに追求したい．

以上ＦⅡ系によるベントナイト凝集物質は超遠心分離による高分子のγ-グロブリンであることが明らかであり，この物質の溶出分画が同じくＢＦＴ陽性血清であつても疾患の種類により相違あることがわかつたことは，いわゆるリウマチ因子の特異性解明上にも極めて興味深い事実であり，詳細は今後の検討にまちたい．

またゲル内沈降反応及び免疫濾紙泳動法の面より亜と膠との関連性について追求を行なつたが，今回は未だ発表の域に達しえなかつた．

VI. むすび

慢性敗血症ことに亜はほとんどが弱毒菌により誘起せられる感染症である．したがつて宿主側の抵抗力の比重が高く，症状が多彩なる生体反応により，多くの修飾をうけて複雑なる様相を呈し，いわゆる膠と臨床症状ならびに諸検査成績上では極めて多くの類似点を有することは，けだし当然と言えよう．

事実我々の実験的心内膜炎の成績からも，亜が反応性疾患としてアレルギー的要素を包含しているとの推測もなしえようし，剖検例の病理組織所見，また血清反応でも若干の類似性を認めている．

しかし亜を含んでの敗血症は，明確に細菌感染に直結する疾患であり，その点膠とは，いささかその趣が異つている．

勿論数回に亘る血中菌の検出，ＬＥ細胞，その他各疾患に定型的な症状を有する例は，その診断は容易であるが，少数例では既述のように臨床上

鑑別の困難な症例もある。

しかし治療の面では，亞は抗生剤療法が主役であり，特定の症例には副腎皮質ホルモン併用の必要な場合もあるが[38]，原則的には膠と異なり本ホルモン剤の単独使用は禁忌である。病因の明確な点とならんで，これら治療の点に関しても，亞と膠との相違が厳存するといえよう。

したがつて我々臨床家としては，いたずらに亞と膠の類似性を求めるに止まらず，いかにして速かにこれらを鑑別し，適切な治療を行なうかに努力しなければならい。

上述のベントナイト凝集物質の分布状態，血清銅値，ラテックス，ベントナイト反応，その他の相違点の本態をさらに追求し，両者鑑別の基本的検索の端緒としたい。

謝　辞

終りに臨み，この機会を与えられた総会々頭，中川諭教授及び，司会の大島良雄教授に深謝し，終始御指導を戴いた恩師三方一沢教授並びに，石田二郎，相沢豊三両教授に感謝する。

また御協力を賜わつた慶大病理学教室，東邦大阿部内科，都立駒込病院，都立荏原病院，伊勢原病院，公立岩瀬病院，川崎市立病院，国立東京第二病院，国立世田ケ谷病院，国立大蔵病院，共済組合立川病院，済生会中央病院，済生会兵庫病院，浜松日赤，静岡日赤，高岡市民病院，国立塩原温泉病院，東京電力病院の諸先生に御礼を申し上げ，日夜研究を共に御奮闘願つた教室同僚各位に衷心より謝意を表する。

共同研究者

堀江　健也，山田隆一郎，大貫　寿衛，藤森　一平
五十嵐忠平，杉浦　　清，佐伯　孝男，松本　　坦
黒川　達也，蔵原　惟恭，田中　剛二，松尾　澄男
道川　建一，柳沢　松男，榎本　新市，荒井　和彦
角田　　満，阿部　　醇，木村　　武，小川　順一
石尾　典久，関　　孝和，朝倉　　宏，玉井　　保
野村　清通，安倍　　達，大久保　宏，土肥　　泉
竹川　茂彦，高橋　隆一，白倉　範幸，大越　新一
中山　昇二，武田　　宏，星田　昌博，外山　圭助
入交昭一郎

文　献

1) Albertini, A.V. und Grumbach: Die experimentelle Streptokokkeninfektion des Kaninchens in ihren Beziehungen zur Herdinfektion. Erg-eb. Path., 33： 314—423, 1937. — 2) Albertini, A.V.: Pathologie und Therapie der entzündlichen nicht spezifischen Arterienerkrankungen. Helv. Med. Acta, 11： 233—256, 1944. — 3) Albertini, A.V.: Zürich 医学集談会（10月19日，1944）における発言，Schweiz. Med. Wschr., Nr 1：16—17, 1946. — 4) Albertini, A.V.: Die Endokarditis als Problem der allgemeinen Entzündungs-und Infektionslehre. Schweiz. Med. Wschr., Nr. 25/26： 670—672, 1947. — 5) Mach, S.: Indications, contre-indications et dangers des traitements à PACTH et La Cortisone. Schweiz. Med. Wschr., Nr. 7： 155—162, 1951. — 6) Heilmeyer, L.: Klinische Beobachtungen zur Infektbeeinflussung durch ACTH und Cortison bei Streptokokkenkrankheiten, Typhus abdominalis, Tuberkulose und Hepatitis epidemica. Münch. Med. Wschr., Nr. 17： 460—465, 1954. — 7) Fanconi, G.: Die Kollagenosen und verwandte Reaktionskrankheiten. Münch. Med. Wschr., Nr. 14: 581—586, 1959. — 8) Klemperer, P., Pollack, A.D. and Baehr, G.: Diffuse collagen disease, Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. J.A.M.A., 119： 331—332, 1942. — 9) Klemperer, P.: The concept of collagen diseases. Am. J. Path., 26： 505—519, 1950, —10）土肥泉：各種球菌とネフロトキシンの家兎腎に及ぼす影響，共済医報，9：89—101，昭35（1960）. — 11）竹川茂彦：各種球菌とネフロトキシンの家兎心臓並びに血管系に及ぼす影響，共済医報，9： 102—115, 昭35（1960）. — 12）三方一沢，勝正孝，蓮沼一郎：亜急性細菌性心内膜炎の成因，最新医学，10:2447—2452, 昭30(1955). — 13）三方一沢：亜急性細菌性心内膜炎の臨床，第5章　実験的細菌性心内膜炎（125—145），南山堂（1955）. — 14）蓮沼一郎：実験的細菌性心内膜炎の研究，日内会誌，45：741—747, 昭31（1956）. — 15）Mikata, I.: Experimental bacterial endocarditis with special reference to clinical aspects. Japan. J. Circul., 21：1—6, 1957. and Keio J. Med., 7： 129—144, 1958. — 16）立石圭一：実験的細菌性心内膜炎の研究（Cortisone の影響），ホルモンと臨，6： 430—436, 1958. — 17）松尾澄男：実験的細菌性心内膜炎の組織発生学的研究，日伝会誌，34： 121—130, 昭35（1960）. — 18）道川建一：実験的細菌性心内膜炎の研究（特に酸素分圧と発症について），慶応医学，37：1945—1956, 昭35（1960）. — 19）勝正孝，安倍達：膠原病と血管，診と療，48：1137—1144, 昭35（1960）. — 20）岡林篤，藤本輝夫：膠原病，臨床病態生理学大系，第8巻，中山書店. — 21）柴田整一：汎血管炎，日臨，18： 482—488, 昭35（1960）. — 22）

三方一沢，勝正孝，蓮沼一郎：敗血症と膠原病，日医会誌，38：294—298，昭32（1957）．—23）Talbott, J.H. and Ferrandis, R.M.: Collagen diseases. Grune & Stratton Co. (1956). —24）所安夫：膠原病の病理，内科，4：604—614，昭34（1959）．—25）冲中重雄，柴田整一，三村信英，長沢俊彦：膠原病の診断，内科，4：629—642，昭34(1959)．—26）河野剛，伊藤憲一，前田耕治，片山博，杉山武敏，藤井修：血栓性栓球減少性紫斑病，最新医学，15：1845—1859，昭35．(1960)．—27）角田満：第5回リウマチ協会総会（1961）．—28）三方一沢，勝正孝，木村武：リウマチの診断と要領，診療，12：1583—1590，昭34（1959）．—29）勝正孝，木村武，安倍達，入交昭一郎：リウマチ様関節炎と，Latex Fixation Test. 最新医学，15：976—985，昭35（1960）．—30）木村武：リウマチ様関節炎とLatex 結合反応，リウマチ，2：393—400，昭35（1960）．—31）勝正孝，木村武，安倍達，武田宏，中山昇二，入交昭一郎：リウマチ様関節炎とベントナイト-スライド法，治療，42：2241—2247，昭35（1960）．—32）Cohn, E.J. et al.: Preparation and properties of serum and plasma proteins. J. Am. Chem. Soc., 68：459—475，1946．—33）Lospalluto, J. and Ziff, M.: Chromatographic studies of the rheumatoid factor. J. Exp. Med., 110：169—186，1959．—34）小林茂三郎：濾紙電気泳動法，臨床検査，2：78—85，139—152，203—211，昭33（1958）．—35）平井秀松，尾島和男：電気泳動法（理論と医学的応用），共立出版（第3版），昭35（1960）．—36）Craig, H., Kerby, G. and Pearson, E.: Results of a modified hemagglutination test. J. Lab. & Clin. Med., 49：635—640，1957．—37）Svedberg, T. and Chirnoaga, E.: The molecular weight of hemocyamin. J. Am. Chem. Soc., 50:1399—1411. 1928．—38）勝正孝：感染症に対する副腎ステロイドと抗生剤の併用（特別講演），Chemotherapy, 6：265—273, 1958.

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シ ン ポ ジ ウ ム

膠 原 病 の 臨 床

III-b. 成人にみられたリウマチ熱

東邦大学医学部阿部内科
本 間 光 夫

緒 言

当内科で過去３年間に入院したリウマチ熱（以下リ熱）は表１の如く女性に多くみられたが，総計42例で，これを年度別に入院患者総数との比率でみると，ほゞ同率の約２％を占めている．特に20才以上を成人としても，約半数で成人リ熱も決して少なくない（表２，図１）．しかも当科では図２の如くリウマチ様関節炎（以下リ関）を除いた他の膠原病に比較し，リ熱は圧倒的に多く，内科における膠原病としての比重は極めて大きい．そこで膠原病の立場から，成人リ熱を中心として二，三の臨床的考察を試みたい．

ここにいうリ熱とは[1]，多彩な全身症状を呈した非化膿性炎症疾患で，Jones の改正基準を満したものにのみ限定する．

表１．リウマチ熱と性

	14～19才 21例	＞20才 20例	計
男	38％	35％	36％
女	62	65	64

表２．リウマチ熱，特に成人リウマチ熱の頻度

	14～19才	20才以上	計
33 年	5	9	14
34 〃	8	5	13
35 〃	7	8	15
計	20	22	42

I. 他の膠原病との関連

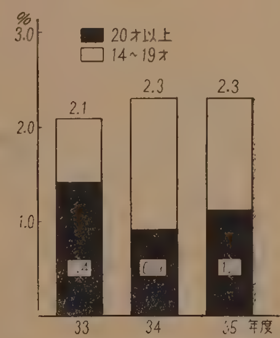


図１．リウマチ熱，特に成人リウマチ熱の頻度
（入院患者総数に対する比率）

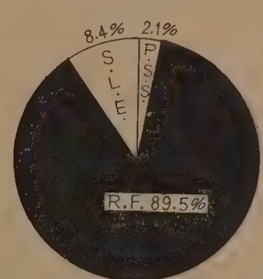


図２．他の膠原病との比較（３年間）
（リウマチ様関節炎を除く）
R.F. リウマチ熱
S.L.E. 全身エリテマトーデス
P.S.S. 汎発性強皮症

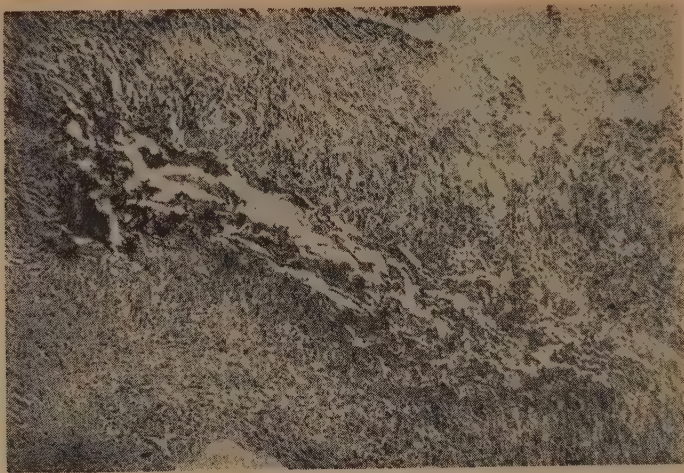


図3．皮下結節組織像

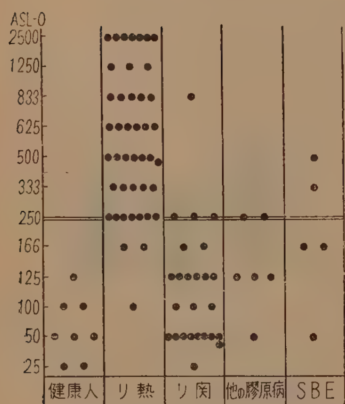


図4．リウマチ熱及びその類縁疾患の ASL-O 値

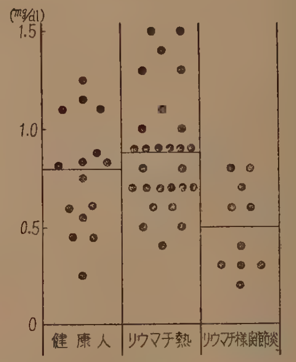


図5．入院時血中ビC濃度

膠原病[2]は膠原線維及び基質の変調という病理組織学的変化に立脚して提唱されたが，しばしばみられるフィブリノイド変性は血管壁に多いので，リ熱の8剖検例で諸臓器の血管病変を観察した．エリテマトーデス（ＳＬＥ），多発性動脈炎（ＰＮ）に比し，脾，腎，肝では変化がみられなかつたが，心，肺特に心臓に病変が多くみられた．その病変はアショッフ結節のみられた3例でも，内膜下血性浸潤，血管周囲炎，血管周囲線維化などの所見がみられたにすぎず意外に軽度であつた．

しかし1例にみられた皮下結節では図3の如く，著明なフィブリノイド変性がみられ，リ熱を病理学的に膠原病の範疇にいれるという在来の考えを支持することが出来た．

これに反し本症を膠原病の立場から臨床的にみると，他の膠原病に比較し，図4の如く ASL-O 値の高値を示すものが多く，溶レン菌感染との関係が著しく濃厚であり[3]，しかも急性で Self-limited な型をとるものが多い[4]．

また入院時初回血中ビタミンC濃度は，リ熱ではむしろ高値の傾向を示したが，リ関では低値を

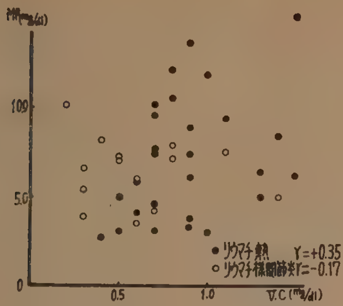


図６．リウマチ性疾患の血中総Ｃ濃度と血清ムコ蛋白

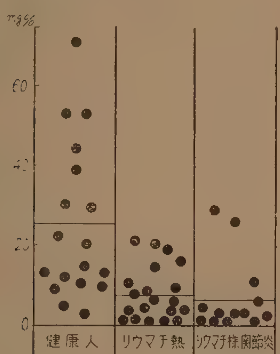


図７．リウマチ性疾患のＣ負荷試験（入院時）

示した（図５）．

これを罹病期間との関係でみると，リ熱では推定発病年月日より入院測定時迄の期間が30日以内のものの方が高値を示し，リ関では発病１年以内のものの方が却つて低値を示した．

次に同時期に測定した血清ムコ蛋白値とは，リ熱では正の相関，リ関ではむしろ逆の傾向にあつた（図６）．

Roliiらの方法[5]でＣ 100mgの静注負荷試験を行なうと，図７の如く両疾患ともに排泄率が低下していた．リ関では血中Ｃ値が低くその排泄率も低いので，Ｃの体内欠乏状態と考えられた．これに反しリ熱では血中Ｃ値が低値を示さないのに，Ｃの排泄率が低く，しかも治療によりリ関と異り比較的速かに正常に復帰するので，必要亢進状態と

表３．リウマチ熱尿中螢光物質

	Rf 値	螢光色
リウマチ熱	0.85 0.66	青白色 青黄色
2,5 DHPPA	0.85	青白色

n-Butanol-Acetic acid-Water (4:1:1)
Ascending method, developed at 14℃ in the dark.

表４．リウマチ熱尿中成分（１次展開）
（2,5-DHPPA との異同）

展開剤	検体	Rf 値	螢光	Gibbs 反応	$FeCl_3$ 反応	リンモリブデン酸反応
n-Butanol 4 Acetic acid 1 H_2O 1	尿中螢光物質	0.91 0.85 0.76 0.66	青紫 青白 青黄 黄	(−) (+) (−) (−)	(−) (+)~(−) (−) (−)	(−) (+) (−) (−)
	2,5-DHPPA	0.85	青白	(−)	(+)	(+)
n-Propanol 2 1% NH_4OH 1	尿中螢光物質	0.97 0.91 0.84	青黄 青黄 黄	(−) (−) (−)	(−) (−) (−)	(−) (+) (+)
	2,5-DHPPA	0.65	紫白	(−)	(+)	(+)
3% NH_4OH	尿中螢光物質	0.66	黄	(−)	(−)	(+)
	2,5-DHPPA	0.28	青白	(−)	(+)	(+)
n-Propanol 3 Ethylacetate 5 H_2O 2	尿中螢光物質	0.94 0.82	黄 黄	(−) (−)	(−) (−)	(−) (−)
	2,5-DHPPA	0.82	青白	(−)	(+)	(+)
Pyridine 3 n-Propanol 5 H_2O 2	尿中螢光物質	0.91 0.76	黄 黄	(−) (−)	(−) (−)	(−) (−)
	2,5-DHPPA	0.82	青	(−)	(+)	(+)
Phenol Saturated with Water	尿中螢光物質	0.86 0.70	黄 黄	(−) (−)	(−) (−)	(−) (−)
	2,5-DHPPA	0.67 0.58	黄 青	(−) (−)	(+) (+)	(+) (+)
Ethanol 10 n-Butanol 3 Conc. NH_4OH 1 H_2O 5	尿中螢光物質	0.95 0.84	黄 黄	(−) (−)	(−) (−)	(+) (+)
	2,5-DHPPA	0.70	青	(−)	(+)	(+)

註 Gibbs反応(+) 鮮青色のみ
リンモリブデン酸反応(+) 青色

考えられた．

従つてリ熱とリ関とでは，急性症と慢性症の差かもしれないが，Ｃの代謝相はむしろ逆の様相を示していたといえる．

更に本症未治療時には血清鉄の減少，血清銅の上昇がみられた[6]．然しリ関を除いた他の膠原病の有熱時には血清銅は正常域を示し，本症の血清鉄，銅の態度はむしろ感染症のそれと類似していた．

そこで西村氏の方法[7]で尿中２，５-Dihydroxyphenylpyruvic acid (2,5-DHPPA)を測定し，特に感染症のそれとを比較した．リ熱患者尿中に

表5．リウマチ熱尿中螢光物質（2次展開）
2,5-DHPPA との異同

1次展開		2次展開	
n-Butanol 4 Acetic acid 1 H_2O 1		n-Propanol 1% NH_4OH	
Pf 値	螢光	Rf 値	螢光
リウマチ熱尿中螢光物質			
0.91	青紫	0.84	青紫
0.85	青白	0.75 0.63	青 青白
0.76	青黄	0.85 0.55	紫 青白
0.66	黄	0.92 0.83 0.75	黄白 黄 青黄
2,5 DHPPA 合成品			
0.85	青白	0.54	青白

は 2,5-DHPPA に類似した Rf 0.85に，境界不鮮明な長楕円形の青白色螢光スポットを認めた（表3）．本スポットの塩化第二鉄反応は薄い青藍色，Gibbs 反応では不均等な呈色反応であつたが，鮮青色で陽性を示した．かゝる呈色反応は 2,5-DHPPA lactone 合成品とは異つていたので，表4，5の各種展開剤で一次元及び二次元の展開を行ない，両者を比較した．一次元でも二次元でも Rf 値，螢光，各種呈色反応で 2,5-DHPPA と全く一致する性状を有する尿中物質を証明することは出来なかつた．

更に Streak 法で展開して仔細に観察すると，Rf 0.85の長楕円形のスポットは Rf 0.91，0.85，0.76の3部分に分かれ，問題の0.85の部分は表に示した様な呈色反応では呈色せず，しかも紫外部吸収曲線も 2,5-DHPPA lactone のそれとは異ることも判明した．

以上西村氏法による尿中螢光物質は 2,5-DHPPA そのものではなかつた．

しかしその性状はともかく，かゝる尿中螢光物質は表6の如く，リ熱では9例中8例に，他の膠原病でも同様に高率に検出された．これに反し健康人や膠原病類似の症状を示した感染症や悪性腫瘍では1例もみとめられず，かゝる生化学の面からも，リ熱は膠原病で感染症とは明らかに異るものであることが判明した．

病初期に臨床的には急性リ熱やリ関の臨床的診断規準を満たし，経過中それらの症状が消失して，明白な SLE，PN，汎発性強皮症或いは皮膚

表6．2,5-DHPPA（？）検出率

疾患名	症例	陽性者	陽性率
リウマチ熱	9	8	88%
リウマチ様関節炎	10	5	50%
エリテマトーデス	3	3	
汎発性強皮症	1	1	
感染症	8	0	0
悪性腫瘍	2	0	0
健康人	4	0	0

表7．リウマチ熱の検査成績

検査項目	患者数	陽性者
LE細胞	12	0
Coombs' test	6	0
ワ氏反応	23	0
LFT-S (RA-test)	18	2
CCF TTT	10	3

筋炎などの症状を示した例の報告[8]がみられ，膠原病の臨床的相互関係が問題となる．

表7の如く本報告で観察したリ熱中LE細胞，Coombs 試験，ワ氏反応が陽性であつたものは1例もなかつたが，CCF, TTT, Latex Fixation 試験（RA-test）などの陽性所見は若干例にみられた．しかしこれらの陽性所見は一過性のことが多く，他の膠原病で比較的遷延性にみられるときの態度とは異つていた．

次にLE細胞陽性例でその病初期の症状を，Jones の改正基準の大症状に従つて検討した．1例が心不全を伴い活動性心炎の存在が疑われ

表8．LE細胞陽性例の検討

患者	年令	性	主要症状	Jones改正規準 大症状				
				心炎	多発性関節炎	舞踏病	皮下結節	輪廓状紅斑
相○琴○	25	♀	関節症状	−	−	−	−	−
久○越○	32	♀	顔面紅斑	−	−	−	−	−
岡○方○	20	♀	関節症状	−	−	−	−	−
吉○文○	23	♀	レーノー現象	−	−	−	−	−
篠○悦○	28	♀	心不全	+?	−	−	−	−
尾○伊○	30	♀	腎症状	−	−	−	−	−
山○克○	34	♀	関節症状	−	−	−	−	−
坂○長○	42	♂	関節症状	−	−	−	−	−

（慶大 三方内科，東邦大 阿部内科例）

たが，多発性関節炎は伴わず，ASL-O 値の上昇もなく，リ熱と診断し得る例とは考えられなかつた（表８）．

小括：　以上組織所見，尿中螢光物質の面からは，リ熱は膠原病としての特徴を示したが，ビタミンC代謝，血清鉄，銅の所見，ならびに３年間の観察範囲内の臨床所見からは他の膠原病と區別された位置を占めるといえる．

II. 成人リウマチ熱の臨床的特徴

発熱と関節症状で始まるものが表９の如く78%と大多数を占めた．入院時にみられた関節痛は14〜19才の若年者群では57%であつたが，成人群では80%と多く，明らかな関節炎でも若年者の19%に比し成人では30%で矢張り多くみられた（図８）．

これに反し皮膚症状は成人に少なく，特に皮下結節，舞踏病は成人ではみられなかつた（表10，11）．

本症で最も問題となるのは活動性心炎である[9)10)]．通常リウマチ熱の発症頻度のピークは10才より14才の間にあり，再発の多い疾患である．

表９．リウマチ熱初発症状

	14~19才 21例	>20才 20例	計	
関節症状	48%	60%	54	78
関節＋心症状	14	15	14	
関節＋腹痛	9	10	10	
心症状	10	15	12	
皮膚症状	14		7	
舞踏病	5		2	

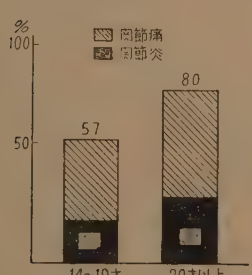


図８．リウマチ熱の関節症状

従つて内科で取り扱うリ熱は再発例が多いと考えられ，活動性心炎の判定は特に成人において困難である．そこで心症状を retrospective に観察した．

入院時心尖部または心基部に第３度以上の収縮期雑音，或いは拡張期雑音の聴取されたものは，図９の如く若年者80%，成人88%で，治療後消失

表10．リウマチ熱の皮膚症状

	患者数	皮膚所見	%
14~19才	21	4 ※	20
>20才	20	2	10

※ 1例 皮下結節

表11．舞踏病

	症例	患者数	%
14~19才	22	2	9
>20才	20	0	0

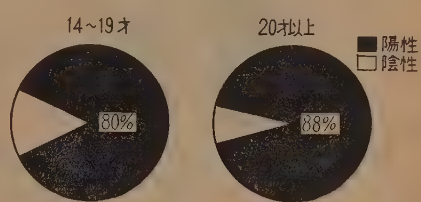


図９．リウマチ熱の心雑音

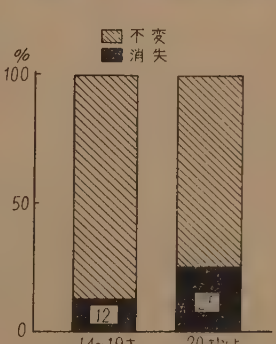


図10．心雑音の治療後消失率

表12.　入院時心電図所見

		14～19才 % (20例)	>20才 % (18例)
Pの異常		25	28
低電位差		0	11
ST.T異常		35	33
QT延長		45	18
刺激生成異常	洞頻脈	60	22
	期外収縮	5	6
	心房細動	0	11
興奮伝導異常	PQ延長	55	39
	房室ブロック 完全	0	6.5 } 17.0
	房室ブロック 不完全	5	10.5
右肥大型		11	5
左肥大型		11	0

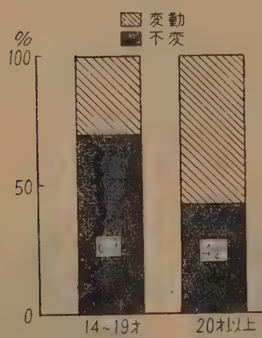


図11.　PQ時間の変動した例数

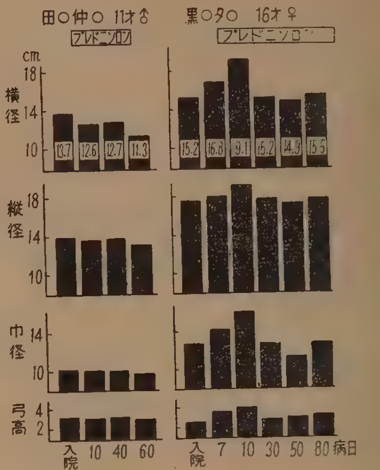


図12.　リウマチ熱における心計測の経過的変動

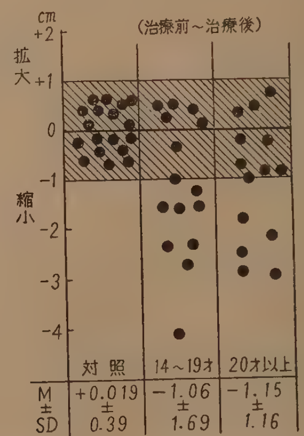


図13.　リウマチ熱の心横径の変動

した例は図10の如く若年者で12%であつたが，成人では25%にみられた．治療法，治療開始時期の問題は勿論あると思われるが，成人でも初回発症例があり，初回発症時の心症状が成人群でその重症度が軽いことも示している．

入院時初回の心電図の異常所見は，表12の如く若年者群では成人群に比し，QT延長，洞頻脈，PQ延長の所見が，成人群では若年者群に比し，低電位差，期外収縮，心房細動，房室ブロックの所見が多い傾向がみられた．かゝる心電図所見特に興奮伝導異常は比較的短期間に変動しやすかつた．今回は迷走神経興奮によるものを除外出来なかつたが，PQ時間の正常範囲を超えた変動は，若年者で69%，成人で42%であつた（図11).

抗炎症剤治療中心臓の大きさがしばしば縮小することを経験したので，立位安静呼吸の吸気時に，背腹位で撮影した2mレ線像で心計測を行なつた．横径，縦径，幅径，弓高を測定すると，4者はほゞ平行して変動するので，最も客観的に測定出来る心横径をとりあげ比較した（図12).

18才より40才迄の健康人及び軽症肺結核患者10

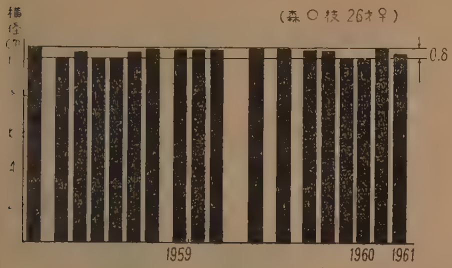


図14．肺結核患者における心横径の変動

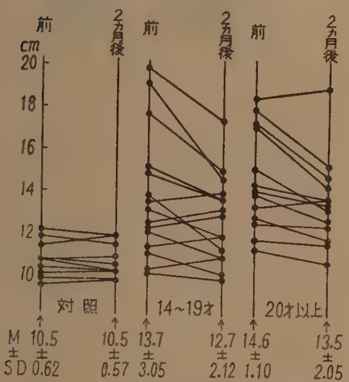


図15．リウマチ熱の心横径の変動
（治療開始２カ月後）

例の１～３カ月毎に経過を追つて撮影したレ線像で，同一人の心横径の変動を観察した．１～３カ月前回のものと比較すると図13の如く，＋ 0.6から－ 0.5cmの変動で，１～３年間の長期にわたる場合でも，最大値と最小値の差が図14の如く１例にのみ 0.8cmであつた．

通常収縮期と拡張期の横径の差が 0.6～ 0.7cmといわれているが[11]，心拍連動装置乃至はキモグラフィーで撮影していないので対照例の成績と併せ考え 1.0cm以上を有意の差とした．

リ熱では図13の如く， 0.7cmと 0.9cmとの間の限界値を示すものは少なく，変動例では 1.0cmを超えるものが多いことを知つた．若年者でも成人でも図15の如く，健康人の心横径に比較し大きいものが多くみられたが，治療開始２カ月後の縮小度には両群にほとんど差がなかつた．また治療前或いは治療法によつては，比較的短期間に 1.0cm

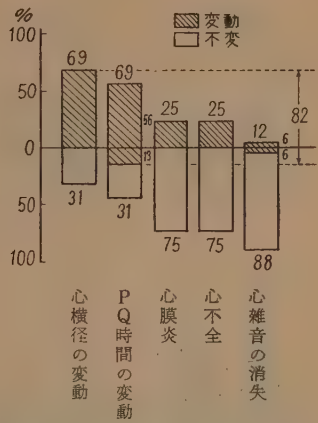


図16．リウマチ熱の心症状（14～19才）
（治療による変動）

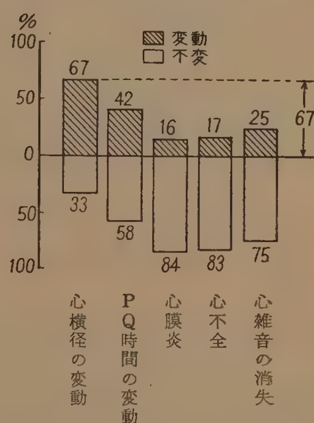


図17．リウマチ熱の心症状（20才以上）
（治療による変動）

以上増大するものもみられ（図12），かゝる 1.0cm以上の有意の変動を示したものは，若年者で69％であつたが（図16），成人群でも67％とほとんど差がなかつた（図17）．

次にリ熱の活動性所見，とくに多発性関節炎を伴つた心不全は，若年者で25％，成人群で17％，心膜炎も若年者25％，成人が16％であつた．（図16，17）．

以上の心所見の相互関係をみると図16，17に示す如く，心横径の有意の変動を示した例には，他

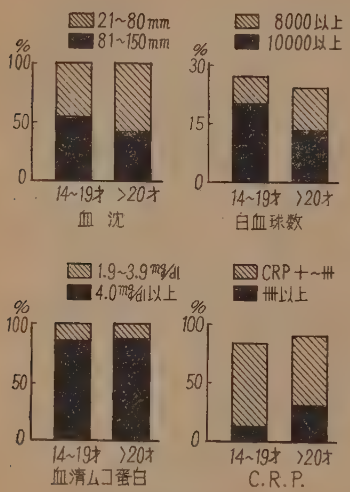


図18. 諸検査成績の比較

表13. リウマチ熱の血清蛋白分屑像
（濾紙電気泳動法）

		14~19才(20例)	20才以上(21例)
血清蛋白 g/dl		7.6 ± 0.92	7.2 ± 0.84
アルブミン		2.73 ± 0.587	2.79 ± 0.503
グロブリン	α_1	0.39 ± 0.146	0.36 ± 0.097
	α_2	1.08 ± 0.290	0.94 ± 0.282
	β	1.05 ± 0.205	0.99 ± 0.306
	γ	2.35 ± 0.678	2.04 ± 0.477
A/G		0.57 ± 0.175	0.6 ± 0.20

の異常所見の変動も同時に存在することが多く，活動性心炎をよく反映するものといえる．従つてこれらの異常所見を綜合的に判定すると，成人でも従来の報告[12]と異り，活動性心炎が67%とかなりの頻度にみとめられることを強調したい．

次にリ熱の活動性所見を両群で比較した．図18に示す如く血沈，白血球数，血清ムコ蛋白値（Winzler 法による Tyrosine値），C反応性蛋白（CRP）の陽性率には差がなかつた．血清蛋白分屑像では表13の如く，アルブミンの減少，α_2，γ-グロブリンの増量，従つて A/G 比の低下がみられたが，両群で差はなかつた．

また 250単位上の ASL-O 値を示した患者数にも（図19），またその値にも（図20），有意差はなかつた．

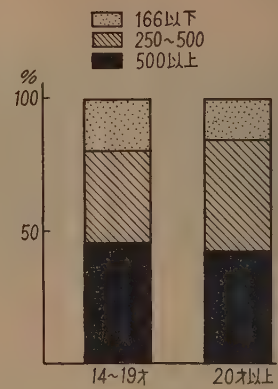


図19. リウマチ熱の ASL-O 値

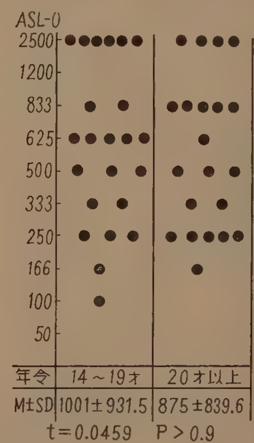


図20. 成人リウマチ熱の ASL-O 値

小括： 以上成人リ熱の特徴は関節症状は多いが，皮膚症状は少なく，皮下結節や舞踏病はなかつた．また活動性心炎は若年者群に比し少ないとはいえ，仔細に観察すると相当な頻度にみられるといえる．

III. 診断に関する二，三の事項

本症の診断は特異的な検査法がなく，臨床症状に頼らねばならない現状であるが，定型的な多発性関節炎は少なく，活動性心炎も経過を追わないと判明しない場合が多い．

表14. アスピリン服用後尿中螢光物質

		サルチル酸	代謝物質
Rf	n-Butanol 4, Acetic acid 1, Water 1	0.95	0.85
	n-propanol 2, 1% NH_4OH 1	0.70	a 0.61 b 0.53
	3% NH_4Cl	0.75	a 0.26 b 0.58
螢光		紫	a 青白色 b
Gibbs 反応		呈色せず	a 呈色せず b 鮮青色
$FeCl_3$ 反応		紫	a 黄褐色 b 紫
リンモリブデン酸反応		呈色せず	a 青色 b 青色

		Synthetic ※ Salicyluric acid	尿中物質
Rf 値	n-BuA	0.85	0.85
	IPrAm	0.22	0.22
	Na F	0.74	0.74
	Bz A	0.52	0.52
螢光色		青白	青白
反応	Nitraniline	赤褐	赤褐
	Sulphanilic	深黄	深黄

※ Armstrong data

表15. アスピリン服用後の尿中螢光物質 (Rf 0.85)

健康者を含む内科的諸疾患 339名の ASL-O 値は 500単位以上のものが少なかつたが，リ熱では図4の如く 500単位以上をとりあげても約70%を占め，有力な診断根拠となる．しかし他疾患でも高値を示も場合もあり，絶対的な価値は少ない．

前述の尿中螢光物質は表6の如く，その出現頻度から，膠原病以外の疾患との鑑別に役立つ．

しかしながらアスピリン(以下ＡＳＰ)服用後の尿中には，西村氏法で抽出すると，表14の如く Rf 0.95と Rf 0.85に二つのスポットがあらわれてくる．Rf 0.95のスポットは尿中にアスピリンまたはサリチル酸を添加したときにみられるスポットと，Rf 値，螢光が同じで，塩化第二鉄反応で紫色を呈するが，Gibbs反応，燐モリブデン酸反応が陰性でサリチル酸であることが判明した．

後者のスポットは Butanol 系の展開剤では Rf

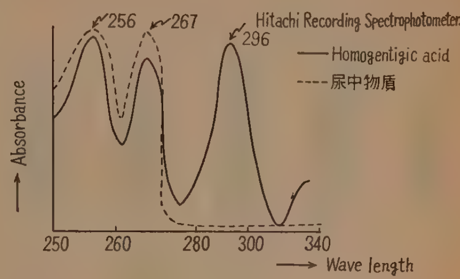


図21. 尿中螢光物質とホモゲンチジン酸の吸収曲線

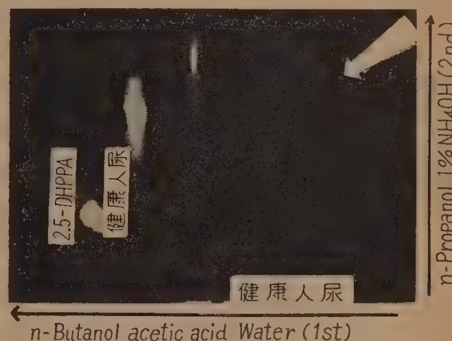


図22. 健康人尿中螢光物質 (二次展開)

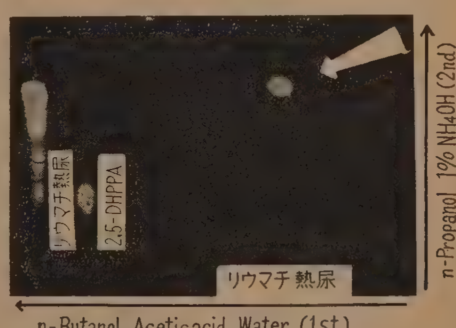


図23. リウマチ熱尿中螢光物質 (二次展開)

値，螢光が 2,5-DHPPA と甚だ類似していた．しかもＡＳＰ３ｇ頓用後経過を追つて尿より抽出

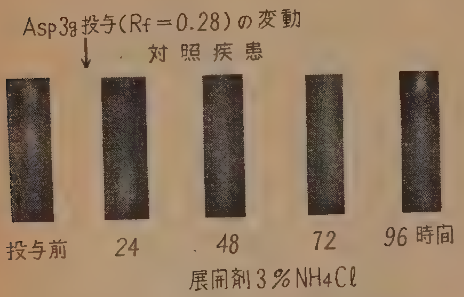


図24. アスピリン服用による尿中蛍光物質

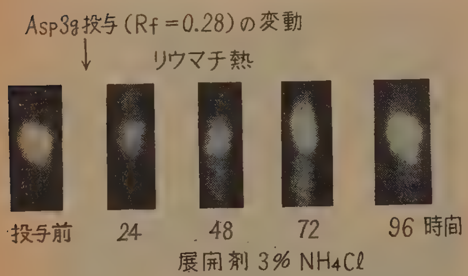


図25. アスピリン服用による尿中蛍光物質

すると，Rf 0.95のサリチル酸のスポットは，正常人でもリ熱でも約24時間で消失し，Rf 0.85のスポットのみが残る．このスポットは，健康人では48時間前後で消失するのに，リ熱では96～120時間と長時間持続して検出されることが特徴的であつた．かゝる事実は本症ではＡＳＰ代謝にも健康人と異るところがあるのではないかと示唆された．

更にこのスポットは 2,5-DHPPA とは呈色反応や展開剤によつては Rf 値も異り，表15の如く Salicyluric acid と推定されたので鑑別することが大事である．

尚 n・Butanol・醋酸・水の展開剤使用時，Rf 0.66にみられた黄色蛍光スポットは，図21の如く，遊離のホモゲンチヂン酸と異り，二次展開で2個のスポットに分かれた．これらのスポットは健康人ではほとんど認められないのに反し，リ熱では全例に Rf 0.71のスポットは鮮明で，常にみられ特徴的の様に考えられた（図22，23）.

次に西村氏法で抽出した尿を3%塩化アンモンで展開すると，Rf 0.28に蛍光スポットが対照疾患ではほとんど認められないのに反し，リ熱では明瞭にみられた(図24，25)．このスポットは Butanol 系の展開剤で Streak 法で展開した際の Rf 0.76の物質の一部に相当することが判明したが，図25に示す如く，ＡＳＰ３ｇの頓用でその蛍光の強さが一たん減弱し，経過とともにもとに戻るという興味ある事実も知つた．

これら二つの物質は今後の検討にまちたいが，特に後者のスポットは本症の特効薬であるＡＳＰの影響をうけることから，本症の病態生理解明の手がかりとなり得るものではないかと考えられる．

発病早期にリ熱と他の膠原病，とくにリ関との鑑別が困難なときがある．そこでＡＳＰに対する反応性をとくにリ関との関係で検討してみた．

ＡＳＰ３～６ｇの解熱効果は表16の如くほとんど差がなかつたが，関節痛には表17の様にリ熱のみに劇的で５日以内にほとんど消失することを経

表16. アスピリン反応性（３～６ｇ）
（発熱におよぼす効果）

疾病＼解熱に要した日数	リウマチ熱（９例）	リウマチ様関節炎（8例）	ＳＬＥ（3例）
３日以内	6	5	
４～５日	2	1	
解熱せず	1	2	3

表17. アスピリン反応性（３～６ｇ）
（関節痛にたいする効果）

疾病＼関節痛の消失に要した日数	リウマチ熱（10例）	リウマチ様関節炎（15例）	ＳＬＥ（２例）
３日以内	3	0	0
４～５日	6	1	0
消失せず	1	14 ※	2

※うち2例 7日と18日に消失

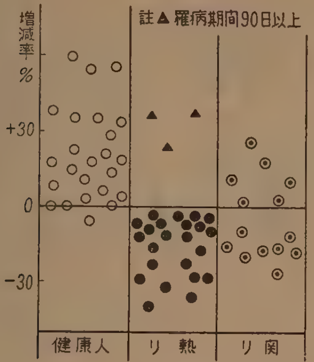


図26. コンドロイチン硫酸負荷試験（入院時）

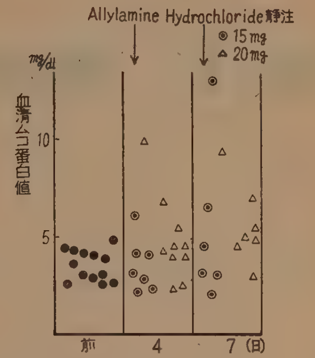


図27. 血清ムコ蛋白値に及ぼすアリルアミンの影響（家兎）

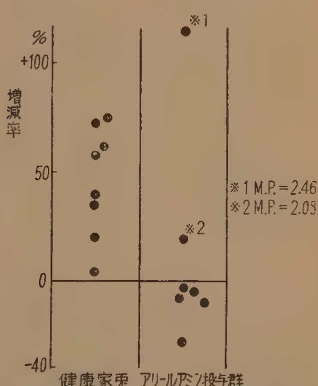


図28. コンドロイチン硫酸負荷試験（Allylamine 処置家兎）

験し[13]有力な鑑別法になり得る．

小括：(1)　ASL-O の測定，尿中蛍光物質，ＡＳＰ反応性は補助診断法として価値がある．

(2)　尿中蛍光物質には膠原病に特異的と思われる３種類のスポットがあつた．

(3)　アスピリン服用後の尿中蛍光物質は 2,5-DHPPA と鑑別を要する．

IV.　コンドロイチン硫酸負荷試験(CST[13)〜16)])

３％コンドロイチン硫酸２ccを静注し，48時間後の血清ムコ蛋白値(ＭＰ)を測定し，前値との増減を比較すると，健康人では増量を示すが，活動性リ熱では逆に減量することが判明した(図26). ３例にＭＰが高値を示していたにも拘らず健康人と同様に増量がみられたが，これらの例は何れも罹病期間が90日以上で，ステロイドホルモンの投与を行なうと，速かに本負荷試験が健康人と逆に減少することを知つた．

Waters[17)]にならい塩酸アリルアミンを10mg/ccの割合で Michaelis 緩衝液に溶解し，15〜20mg/kgを家兎に隔日４回静注した．組織学的には血管炎を証明することは出来なかつたが，図27の如く約 1/3 の例にＭＰの増量がえられた．かゝる家兎にＣＳＴを行うと活動性リ熱と同様に減量がみられたが，Michaelis 緩衝液のみを注射した健康家兎では健康人と同様に増量がみられ，動物実験でも本試験を確認することが出来た（図28).

本症の治療上急性期反応物質が正常値を示しても，治療を中止するとしばしば再燃がみられ，現在治療中止時期を決定する指標は全くない．そこでＣＳＴがかかる指標になるか否かを検討した．抗炎症剤で治療すると炎症の鎮静につれてＭＰの減量がみられる．従つてＭＰの増減で判定するＣＳＴが抗炎症剤治療中に利用し得るか否かをしらべた．図29の如くプレドニゾロン(以上ＰＳＬ)60mg投与中48時間のＭＰの増減を比較し，48時間後のＭＰ測定のための採血直後３％コンドロイチン硫酸２ccを負荷して更に48時間後のＭＰを測定して両者を比較した．図30の様にＰＳＬの大量とい

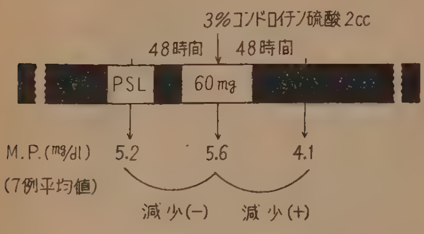


図29. プレドニゾロン投与中のコンドロイチン硫酸負荷試験

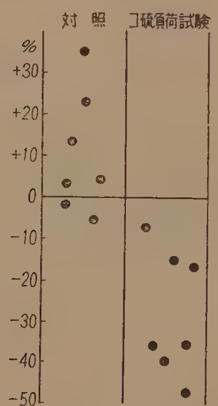


図30. プレドニゾロン投与中コ硫酸負荷試験の変動

えども48時間後のMP値は減少することがほとんどなかつたが，コンドロイチン硫酸を負荷すると明らかに減量がみられ，抗炎症剤療法中でもCSTを行ないうることを知つた．

そこで各種急性期反応物質の態度とは無関係にCST正常化時期と非正常化時期とに治療を中止して両群を比較した．

CST正常化後即ち陰性となつてから治療を中止した19例中13例，68%に諸種急性期反応物質，臨床症状の悪化をみたが，その発現は2～7日後にみられるものもあり，図31の如く一過性で，少量短期間のステロイドによく反応した．更に悪化時に心横径の拡大はみられなかつた．

しかし急性期反応物質は陰性または正常値を示しても，CSTの非正常化時期即ち陰性の時に治療を中止した5例では，全例に図32の如く再悪化

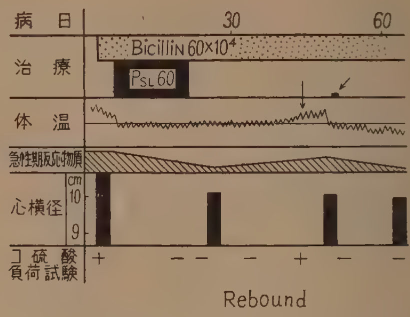


図31. 症例　山○・♂・9才　リウマチ熱

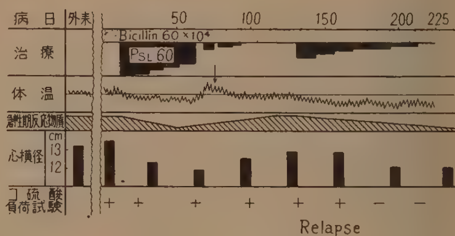


図32. 症例　佐○・♂・20才　リウマチ熱

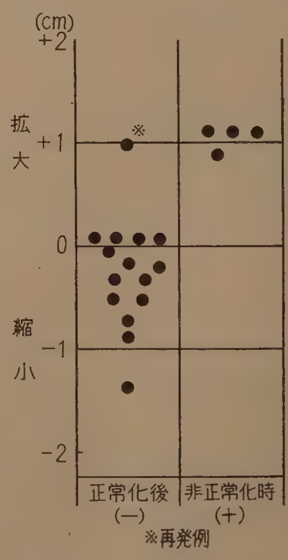


図33. コ硫酸負荷試験と治療中止後の心横径の変動

所見が急速に出現し，遷延性でステロイドの少量には反応しなかつた。しかも心横径は本例の様に有意の増加がみられ，また1例には輪廓状紅斑が出現し，Jones の基準を再び満す様になることを知つた。

特に心横径の変動をまとめてみると，ペニシリン予防を行なわなかつた1例を除いて，図33の如く，正常化後には有意の増加を示したものはなかつたが，非正常化時には有意の増加がみられ，明らかに異つた経過を示した。

更に治療中止後連日尿中 17-OHCS を測定したが，非正常化時には，その動揺が激しかつたのに反し，正常化後のそれは明らかに異つた様相を示した。そのうえ正常化後でも検査成績，症状の悪化を示した例としからざる例とで，その変動の態度が異る傾向を示したが，例数が少なくその意義を目下追求中である。

前者は Rebound，後者は Relapse とするべきであろう。

小括：　以上からＣＳＴは治療中止時期の決定として提唱したい。

V. 治　　療

近時サリチル酸剤とステロイド剤の優劣が，特に心炎に対する効果を中心に論議されている[18]。そこでＡＳＰ３ｇ，６ｇ，ＰＳＬ30mg，60mgの４群にわけてその効果を比較した。

a)　中毒症状にたいする効果．中毒症状として発熱と関節痛をとりあげた．解熱に要した日数でその効果を比較すると，ＡＳＰでもＰＳＬでも５日以内でほとんどの例に解熱がみられた。関節痛も５日以内に消失するものが多かつた（表18，19)．例数は少ないが推計学的には，４者間にほとんど差異を認めなかつた。しかしうつ血性心不全を合併した例の中毒症状には，ＡＳＰの効果はすくなく，ステロイドにかえて消失する例が多かつた。

b) 急性期反応物質にたいする効果．①血沈：治療１週後すでに15mm以下を示した例もあつたが，大多数は４週以内に15mm以下となり，その正常化率でみると，ＰＳＬ60mgとＡＳＰ６ｇがＰＳＬ30mgよりすぐれた成績を示した（表20)．②ＭＰ：　矢張り１～２週後ですでに正常値を示した例もあつたが，治療６週以内の正常化率では，ＰＳＬ60mg群がすぐれた成績を示した（表21)．③ＣＲＰ：　60mg群は全例１週後には陰性となつたが，２週以内の陰性化率で比較しても60mg群がすぐれた成績を示した(表22)．④血清蛋白分屑像：ＰＳＬ60mgが２週後から Al の増量，α_2-Gl の減量がみられ始め，４週後にはかゝる改善が他の治

表18．解熱効果

解熱に要した日数	Prednisolone 60mg	Prednisolone 30mg	Aspirin 6g	Aspirin 3g
3日以内	15	5	4	2
4～7日	3	3	1	1
無　効	0	0	0	1

表19．関節痛に対する効果

関節痛の消失に要した日数	Prednisolone 60mg	Prednisolone 30mg	Aspirin 6g	Aspirin 3g
3日以内	8	1	2	1
4～7日	2	1	5	1
無　効	0	0	0	1

表20．血沈正常化（治療４週以内）

		患者数	正常化数	%
PSL	60mg	24	22	92
	30mg	10	7	70
ASP	6g	11	10	90
	3g	2	0	0

表21．血清ムコ蛋白正常化（治療６週以内）

		患者数	正常化数	%
PSL	60mg	16	14	88
	30mg	8	5	62
ASP	6g	7	5	71
	3g	3	1	33

表22. CRP陰性化率（治療2週以内）

		患者数	陰性化数	%
PSL	60mg	13	13	100
	30mg	7	4	57
ASP	6g	7	3	43
	3g	3	0	0

表23. A/G 比の推移

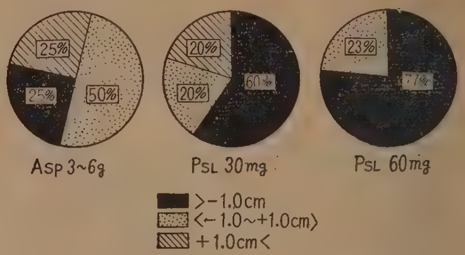
		治療前	治療4週後
PSL	60mg	0.65 ± 0.14	1.08 ± 0.28
	30mg	0.61 ± 0.18	0.84 ± 0.14
Aspirin		0.56 ± 0.18	0.86 ± 0.32

療群に比し特に著明であつた．従つて A/G 比で比較すると表23の如く，ＰＳＬ60mg群がもつともすぐれ，ＡＳＰとＰＳＬ30mgとの間にはほとんど差がなかつた．

以上の様な急性期反応物質の推移は，ＰＳＬ療法では漸減法で行なつたため，減量時にいわゆる Rebound 現象として再悪化，再出現をみる場合がある．従つて減量することなく，投与し続けたＡＳＰ療法の場合のそれらの変動とを比較することには問題もあると考えられる．しかしかかる点を考慮にいれても，ＰＳＬ60mgが最もすぐれ，ＡＳＰ６ｇとＰＳＬ30mgとではほとんど差がなかつた．

c) 心炎にたいする効果．活動性心炎にたいする効果の判定には有意の心雑音の消失と心横径の有意の変動とから検討した．ペニシリン予防を行なつた患者のみを対象としてみると，ＰＳＬ60mg使用群で有意の心雑音の消失例は６例であつたが，ＡＳＰ６ｇでは１例に消失がみられたのみであつた．次に治療開始10週後の心横径の変動で比較すると，図34の如くＰＳＬ60mgでは有意の増大を示したものは１例もなく 1.0cm以上縮小したものが77%と最も大で，ＰＳＬ30mgがこれにつぎ，ＡＳＰが最も劣つていた．特にＰＳＬ30mgとＡＳＰでは却つて 1.0cm以上増大したものもあつたことは注意を要するものと思われる．

図34. 治療開始約10週後の心横径の変動



d) 副作用―とくにステロイド療法を中心に―[19]. 副作用には種々のものがあつたが，ＡＳＰでは約 ⅔ の症例にみられ，投与の中止を余儀なくされた例もあつた．これに反しステロイドでは minor の副作用は多数にみられたが，60mgでも投与を中止しなければならない様な major の副作用は１例もみられなかつた．

食餌中の Na 量は制限せず，またＫの補給も行なわなかつたが，血清 Na, K の変動はほとんど正常範囲内の動きで，臨床的にも浮腫とか低Ｋ血症の症状はみられなかつた．

総コレステロールはステロイド投与中増加したが，治療前食欲不振の状態であつたのが，食欲が改善されたことも一因と考えられる．

次に副腎皮質ホルモン使用群で反跳現象について検索した．

ステロイド中止後尚詳細に観察し得た19例を対象とし，中止後にみられた諸検査，諸症状の悪化を Elster らの分類[20]に従つて検討した．反跳現象の定義は充分に満足するが，一たん低下した ASL-O 値が再び２管以上の上昇を示し，再感染が考えられ，ひきつづいて症状の悪化がみられて再発例と思われる症例や，前述の如くＣＳＴの非正常化時期に治療を中止し再燃と考えられた症例は反跳現象としてとりあげるべきでないことを痛感し除外した．

発生頻度は前述の如く19例中13例68%に，何らかの反跳現象の症状がみられた．そのうちわけは検査所見のみの悪化 (Laboratory Rebound) は16%，臨床症状のみの悪化 (Clinical Rebound)

は5％，両者に異常のみられたものが47％であつた。

Rebound の出現日数は中止翌日よりみられたものが多かつたが，2日以後にみられるものもあり，全例が治療中止後1週以内であつた。その持続期間は特に Clinical Rebound では1日で消失するというものや，4週間も持続するというものもあつたが，大多数は2週以内に自然と消失した。

性別による発生頻度には，男子67％，女子69％で差がなかつたが，成人群では50％と若年者群の82％より頻度が少なかつた。そこで重症度として心炎の有無をとりあげて比較したところ，心炎のなかつたものでは50％であつたが，心炎を有した例では77％と多くみられた。しかしながら活動性の指標となる治療開始時の血清ムコ蛋白値と発生頻度とには相関関係がみられなかつた。

治療前罹病期間が4週以内のものの方が75％で4週以上の64％より多くみられたが，治療期間との関係は短期間のもの程多く，結局発症より治療中止迄の期間が12週以内の方が，12週以上のものより多くみられた。

次に投与ステロイドホルモンとの関係をみた。初回投与量が30mgでは半数に，60mgでは73％にReboundがみられ（図35），最終投与量が10mg以下では58％であつたが，20mg以上では86％と多くみられた（表24）。しかしながら治療前尿中17-OHCS値，治療中止後尿中17-OHCS値の正常値範囲内への復帰日数などとの関係はみられなかつた。

近時 Rebound は再燃の症状であるという説が多い。確かに Rebound 現象としてとりあげられた諸症状は，いずれもリ熱の活動性を示すものであり，本研究でも治療中止後4週間もかかる症状が続いた例があつたことや，長期間ステロイドを使用し，全経過が Self-limited な期間といわれている12週以上の例には少なかつたこと，更に心炎があつて重症と考えられた例に多くみられたことからは再燃の考えを否定出来ない。

しかし Rebound の症状は前述の如く再燃とは種種な点，とくに Jones の改正規準を満たすか否かという点で区別されるので，直ちに再燃を肯定することは出来ない。

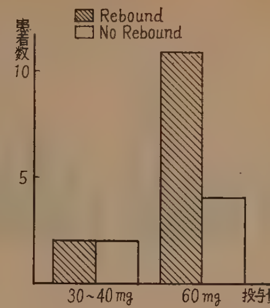


図35. PSL 初回1日投与量と Rebound 現象

表24. 最終投与量と Rebound 現象

Rebound / 投与量 (PSL)	患者数	Rebound			%
		+	++	+++	
≦10mg	12	3	0	4	58.3
≧20mg	7	0	1	5	85.7

laboratory (+)
Clinical (++)
lab.+Clinical (+++)

初回投与量が多いものに Rebound が多く，とくにその症状の強さが最終投与量の多いものにははげしかつたことは，投与されたステロイドの影響が大きいといわざるをえない[21]。

治療前及び治療中止直後の尿中17-OHCS値からは，これを支持する成績は得られなかつた。然し中止後の尿中17-OHCS値の動きは，Rebound のおこらなかつた例では正常域に復帰してからはそのまま持続したのに反し，Reboundの例では一たん正常域を示しても，速かに再び減少しそれにつづいて症状の再悪化がみられたことは興味ある点で，矢張り投与したステロイドの影響であるという考えを支持するものではないかと思われるが，目下追究中である。

e)　自然経過にたいする効果．リ熱の炎症過程は通常12週間といわれているが，CSTの正常

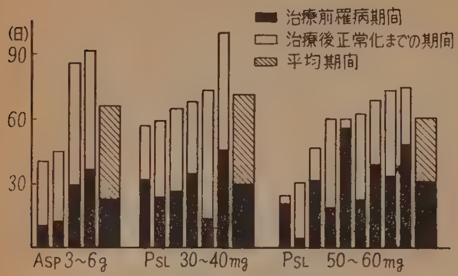


図36．ＣＳＴ正常化迄の期間（発症より）

化後再燃の例がなかつたことからは，本負荷試験の正常化は炎症過程の治癒を示しているものと思われる．

従つて推定発症年月日より本負荷試験の正常化迄の期間が全炎症過程ということが出来る．かかる観点にたつて全炎症過程を算出すると，ＰＳＬ60mgの群は一般的に短く，特に発病早期で心雑音の消失した例は著明に短縮された感をうけた（図36)．

しかしながらＡＳＰでも発病早期に治療を開始するときは，全炎症過程を短縮しうるのではないかと思われる例も経験した．

小括：　以上治療の要諦は，とくに心炎のあるものには発病早期より大量のステロイドホルモンを漸減しながら，ＣＳＴが正常化するまで使用し，尚相当量のステロイドホルモンが使用されているときは，Rebound を予防するためさらに減量しながら，ＰＳＬ相当５mgまで減量して中止することが大事である．

尚種々の点からペニシリンを早期より併用し，数年間予防量をつづけることは大事である．

結　　語

リ熱は膠原病の範疇に入るが，他の膠原病とは臨床的にも病態生理学的にも区別されるべき態度を示した．更に成人リ熱でも，心炎がかなりの頻度に存在し，しかも初回発症例もあるので，上述の治療法を行うと心後遺症を予防し得ると考える．

従つて治療法の趣きを異にする近縁疾患との鑑別の重要なことを強調したい．

終りに中川会頭，堂野前前会頭，座長大島教授に深謝し，恩師三方教授の御指導，御鞭撻，終始御懇篤な御教示を戴いた恩師阿部教授，種々の御批判を戴いた長谷川彌人博士，勝正孝博士，教育大大八木教授に厚く御礼申し上げます．

さらに協力機関，共同研究者の方々に衷心より感謝致します．なお本研究は文部省科学研究費によりなされた．

共同研究者

伊村　欣祐，長野登紀子，柴田　敏雄，徳植　郁弘，相沢　洪志，内田　貞雄，菅頭　幸男，湯山　秀彦，藤　　毅，松野　正英，内山　公子，林　　寿枝，磯村　信子，香月　一夫，昭和薬科大学　崎谷　陽子

主要文献

1）本間光夫：治療，40：1328，昭32．—2）Movat, H.Z.: Canad. M.A.J., 83：747，1960．—3）塩川優一，他：日本臨床，15：1121，昭32．—4）Massell, B.F.: Med. Clin. North Am. 1343，1958．—5）稲垣長典：ビタミン学，金原出版株式会社，東京，697，昭31．—6）角田満：慶応医学，37：2141，昭35．—7）西村長応，他：最新医学，14：3300，昭34．—8）Kampmeier, R.H.: Arch. Int. Med., 106：753，1960．—9）加藤新：治療，40：152，昭33．—10）Rutstein, D.D., et al.: Circulation, 13：617, 1956．—11）大図逸郎：慶応医学，37：1853，1960．—12）Pader, E., et al.: Am. J. Med., 26：424, 1959．—13）本間光夫，他：日•医•新，1847：13，昭34．—14）本間光夫，他：内科，3：717，昭34．—15）本間光夫：日医会誌，43：89，昭35．—16）本間光夫，他：最新医学，16：1686，昭36．—17）Waters, L.L.: Am. Heart J., 35：212，1948．—18）Combined Rheumatic fever study group: New Eng. J. Med., 262：895, 1960．—19）勝正孝：日伝病誌，35：52，昭36．—20）Elster, S.K., et al.: Ann. Int. Med., 51：339，1959．—21）大島正浩，大国真彦，他：小児科診療，24：524，昭36．

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シンポジウム

膠原病の臨床

IV. 慢性関節リウマチの病態，特に血液，心腎血管，結合織について

九州大学教授（九大温泉治療学研究所内科）
矢 野 良 一

緒 言

慢性関節リウマチは膠原病のなかの頻度としては，最も多い疾患である．関節リウマチや急性リウマチ（リウマチ熱）は，いわゆる膠原病という概念の現われる以前，古くから存在していたものであり，元来ほとんど臨床的所見のみから診断されて来た．ところがエリテマトーデス，強皮症などのように，病理学的類似所見から Klemperer らによつて最初に膠原病として一括命名せられた疾患のなかに，関節リウマチと全く同じ症状で発病したり，あるいは同じ経過を示すものがしばしばみいだされ，関節リウマチがそれら膠原病の前駆症[1]ではないかとさえ考える人もあつた．そしてこれをすべて病理学的に観察すると，フィブリノイド変性あるいは血管炎のような共通の変化がみられ，又治療的に副腎皮質ホルモンが奏効することも似ている．かような理由で，病因はいろいろあろうが，病理学的には類似の変化を示す疾患群が一つの概念にまとめられたのが膠原病であつて，関節リウマチもこれに加えられたわけである．

I. 統計事項

九大温研内科入院患者の10年間（1951～1960）における膠原病の統計を表1に示すが，慢性関節リウマチは 382例95.5%で圧倒的に多い．当所が別府という温泉地の研究所であるために，他の膠原病に比べて運動器系のリウマチが多いということもいえよう．このことは次のリウマチの統計をみてもよく判る．

表1．膠原病の統計
九大温研内科入院（1951～1960）

	実数	%	全入院患者に対する%
エリテマトーデス	3	0.8	0.2
汎発性強皮症	4	1.0	0.15
急性リウマチ	11	2.7	0.6
慢性関節リウマチ	382	95.5	19.5
計	400		20.45

表2．リウマチ性疾患の分類
九大温研内科入院（1951～1960）

	実数	%	全入院患者に対する%
I 炎症性リウマチ			
1. 急性リウマチ（リウマチ熱）	11	1.7	0.6
2. 慢性関節リウマチ	382	59.7	19.5
a）原発性 Rheumatoid Arthritis	352	56.0	
b）続発性	30	4.7	
II 変形性関節症	38	5.9	1.9
III 関節外のリウマチ 結合織炎，五十肩，神経痛など	209	33.0	10.7
計	640		32.7

表2では慢性関節リウマチが，いわゆる広義のリウマチの中で，どのくらいの比率を占めるかを示したもので，同じ10年間の入院患者についてであり，全リウマチの59.7%である．本症の病態の特徴を説く前に，一応簡単に定義を述べる．

(1) Rheumatoid Arthritis

Primär chronische Polyarthritis

間葉系の病変という基礎の上に立つ慢性の全身病である．思春期，閉経期の女性に最も多く（男の3倍），通常潜行性に小関節，時には大関節に対称性に始まり，逐次他関節に及ぶ（Voit[2]は関節の慢性無菌性炎症とする）．治癒から不具に至る多彩の病像を呈す．全身症状として微熱，やせが多く，臨床的には心所見にとぼしい．検査所見として貧血，血沈の促進，Dysproteinemia，肝障害，各種の代謝障害などをみとめる．

(2)　Sekundär chronische Polyarthritis

急性リウマチの関節型の後遺症で，軽症である．前者の約10％未満．

一般に慢性関節リウマチといえば，通常（1)の Rheumatoid Arthritis のことである．(2)の続発性の形も往々にして（1)の原発性と區別のつき難いことがある．以下演者はＲＡと省略して記述する．

II.　慢性関節リウマチの病態

ＲＡの真因本態は尙不明というほかはないが，現在感染あるいは自家組織抗原に対するアレルギー，即ち感染アレルギー又は自己感作と考えられ，更に内分泌及び中枢神経機能異常との密接な関連がある[3]．従つてその病態は極めて複雑であり，表3の如く種々の分野について研究を行なつて来たが，今回は膠原病の最も主軸をなす，(1)血液及び血清反応，(2)心，腎，血管系，(3)結合織の領域のみに限定して述べようと思う．

表3．慢性関節リウマチの病態

1. 血液及び血清反応
　（胃，肝との関連を含む）
2. 心，腎，血管
3. 結合織
4. 新陳代謝系
　蛋白，糖質
　無機質，ビタミン
5. 内分泌系
　甲状腺
　下垂体副腎皮質
　性腺
6. 神経系
　間脳
　自律神経

病像の観察に当つて，軽症より重症に至る段階の基準のようなものがあれば便宜であり，Steinbrocker の Stage Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳを用いた．ただしⅣ期の関節強直でも，これが小範囲にとゞまり，炎症が終つて機能障害がなければ，必ずしも重症といえないことはもちろんである．

A　血液及び血清反応

（胃及び肝との関連を含む）

1)　貧血

37例のＲＡで詳細に血液検査を行なつた成績では[4]，全血比重，Hb，赤血球数，ヘマトクリット値の総体的減少がみられ，72％に軽度ないし中等度の貧血をみとめる．図1の如く色素指数は69％が正常範囲内，平均赤血球容積は62％が正赤血球性を示し，網状赤血球は88％が低値，うち5例は明らかに生理的動揺範囲より減少している．貧血の分類から正色素性正赤血球性貧血の型が最も多い．

骨髄像では赤芽球比の低値があり，先述の網状赤血球数の低値と併せ考え，赤血球再生機能減弱傾向がみられる．ＲＡ40例の血清鉄[5]は平均値70γ％で健常人よりも35％低く，血清銅は200γ％で健常人よりも49％高く，感染性貧血の様相を示す．

貧血と胃機能との関係について，表4の如く，

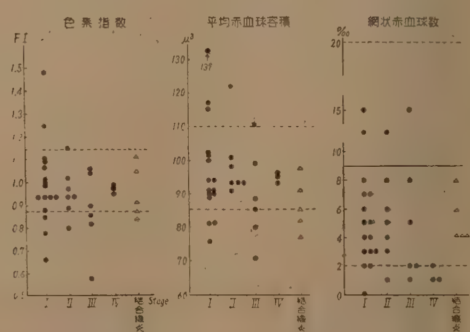


図1．関節リウマチの貧血の末梢血における特徴

表4．関節リウマチの胃透視所見と胃液酸度との関係

Stage＼胃所見	緊張 過	緊張 正	緊張 低	緊張 無	蠕動 高	蠕動 正	蠕動 低	レリーフ 肥厚性 整	レリーフ 肥厚性 不整	レリーフ 正	レリーフ 萎縮性 整	レリーフ 萎縮性 不整	胃液 遊離塩酸	胃液 総酸度
Ⅰ	+				+			+					5	10
			+				+			○			15	20
			+				+			○			35	40
Ⅱ			+				+				+		10	20
		○				○					+		5	10
			+				+		+				20	40
		○					+		+				15	25
		○				○			+				15	25
			+				+				+		5	10
			+				+				+		5	10
			+				+			○			25	30
Ⅲ				+			+				+		5	10
		○				○				○			5	20
			+				+					+	5	10
Ⅳ				+			+					+	5	15
			+				+					+	5	10
		○			+				+				5	15

註 ○ 正常　+ 所見を示すもの

胃のレ線透視では各 Stage にわたつて胃壁の緊張も蠕動も低下し，レリーフでは67%に所見をみとめ，62%が萎縮性，38%が肥厚性であり，胃間質組織の減弱が推察された．胃液酸度は88%に低酸症があつた．尚年令別にすれば30才以下41%，50才以下47%，高令者12%である．

図2は Stage Ⅱ 8例の平均値による血液所見，酸度の推移であるが，血液所見の改善と胃液酸度の上昇は平行関係を示した．RAの末梢血，

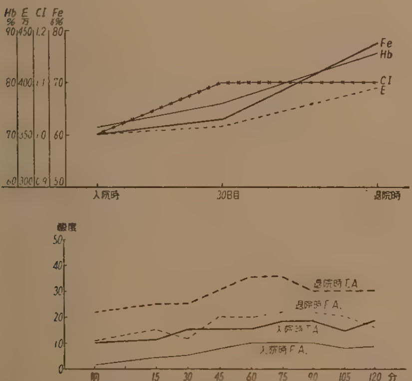


図2．関節リウマチの入退院時における末梢血並びに血清鉄と胃液酸度の関係（Stage Ⅱ，8例平均）

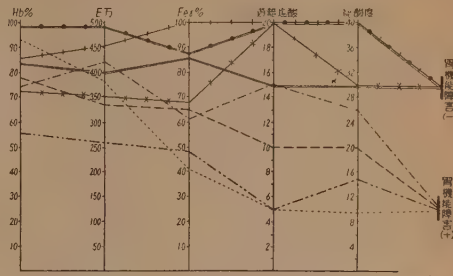


図3．関節リウマチの末梢血並びに血清鉄と胃機能との関係

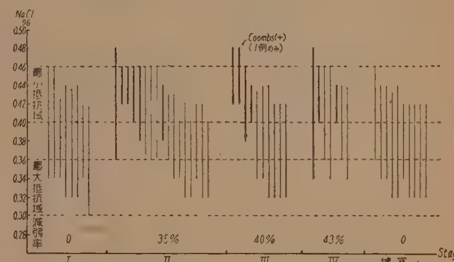


図4．関節リウマチの赤血球抵抗試験

血清鉄と胃機能との関係を図3に示すが，例えば Hb 90%，E 370万を示す症例でも，血清鉄が42γ%の低値をとるものでは胃機能障害がみられ，他方 Hb 70%，E356万の中等度貧血でも血清鉄70γ%を示すものでは胃機能障害はみられず，RAの胃機能は概して Hb，Eに比べ，より血清鉄量と相関を示し，RAの胃機能障害の起因の一端は鉄欠乏に由来するものと解される．

なお貧血の原因に関しては後天性溶血性貧血[6]の問題もあり，赤血球抵抗試験と Coombs テスト直接法を行なつた．図4の如く赤血球抵抗の減弱は Stage Ⅰでは0で，Ⅱ→Ⅳへと増大し，平均31%に僅かの減弱がみられたが，Coombs テストは発熱中の頭症1例に陽性を示したのみである．赤血球壽命の長短については文献によれば区々の成績である．図5の血小板数も特に減少が多いとはいえない．

要するにRAの貧血は，なんらかの感染を基盤に多元的因子の加わつた感染性貧血と考えるのが妥当であり，しかも抗貧血剤に抵抗する頑固な貧

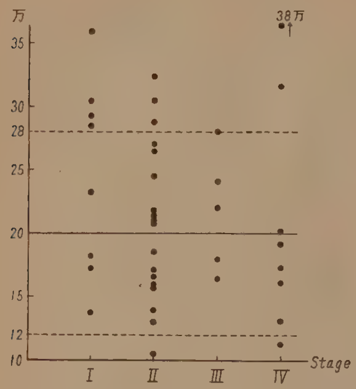


図5．関節リウマチにおける血小板数

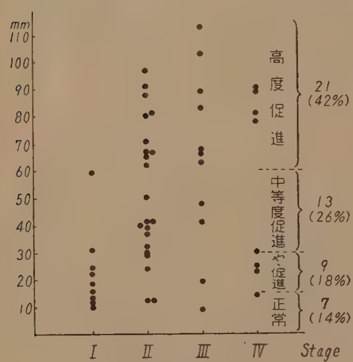


図6．関節リウマチと血沈

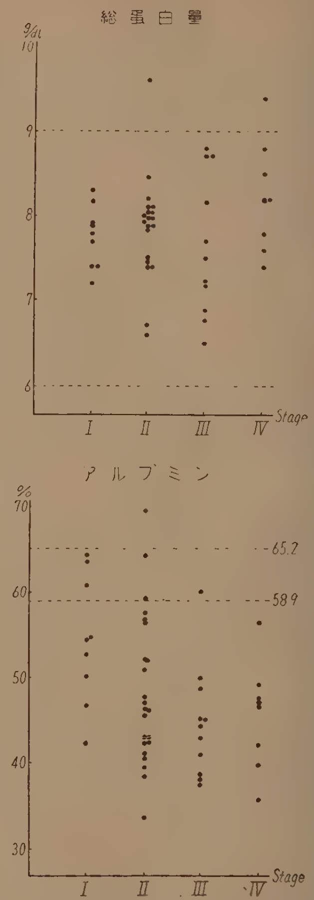


図7．関節リウマチの血清蛋白像(1)

血である．

（2） 血沈

RAの診断，経過及び予後の観察に，極めて重要な価値判断を与えるのは血沈である．最近行なつた50例については図6の如く，14%は正常値，18%はやゝ促進，68%は中等度以上(31～115mm)の促進を示した．血沈は次に述べる血清蛋白と深い関連をもつ．

3)血清蛋白及び Dysproteinemia

RAの血清蛋白像はアルブミンの減少と γ-グロブリンの著増による Dysproteinemia が特異的といわれるが，最近行なつた50例のRAについては次の通りである．図7の如く総蛋白量は正常域ではむしろやゝ高めであり，アルブミンは50例中43例，86%が正常以下の減少を示す．Stage I～IVに従つて減少度が大である．図8で，α-グロブリンは正常，増加ともに50中17で各34%，正常以下の減少は32%である．Stage による差はない．β-グロブリンは正常域が50中24の48%，増加及び減少はともに26%で，Stage による差はない．図9のγ-グロブリンは，正常以上の増加が50中44で88%，著明な増加は Stage II，IIIにみられた．A/G 比の正常以下の減少は50中38で76

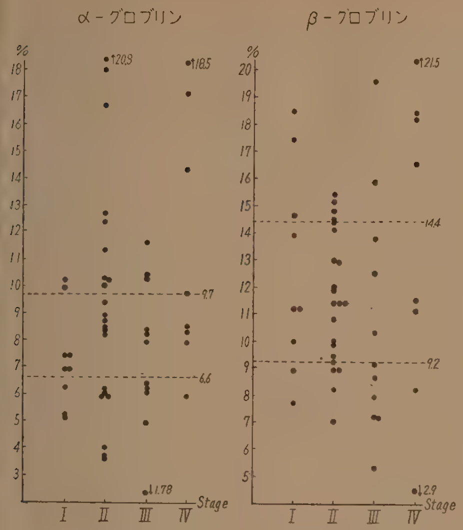


図８．関節リウマチの血清蛋白像(2)

%，減少度は Stage Ⅰに最も少なく，Stage Ⅱ，Ⅲ，Ⅳは大差がない．A/G 比と血沈値との関係については図10の如く，血沈の促進する患者群ほど，A/G 比の正常以下の減少を示す率が高い．

ＲＡの Dysproteinemia の型は血清蛋白中の正常分画の量的変動であつて，アルブミンの減少と γ-グロブリンの著増が最も特徴とされ，その他 α-グロブリンの増加も多く，次いで β-グロブリンの増加を伴うこともあるという[7)8)]．われわれの上述の成績もほとんどこれと符合しているが，Dysproteinemia の成因の解明はなお困難である．即ち病因としては，(1)血管の透過性亢進[9)]（レンサ球菌のヒアルロニダーゼ作用によつて血管壁がゆるめられる）によつて分子の小さいアルブミンが先ず漏出すること，(2) α_2-グロブリン中の糖蛋白の増量，(3) γ-グロブリンの増量(抗体産生亢進による．あるいは肝障害による肝内アルブミン生成低下と肝又は肝外における γ-グロブリン生成亢進による）などが考えられる．この γ-グロブリンの増量に関して，ＲＡに肝障害がいかなる程度にみられるかを同じ症例について観察した．

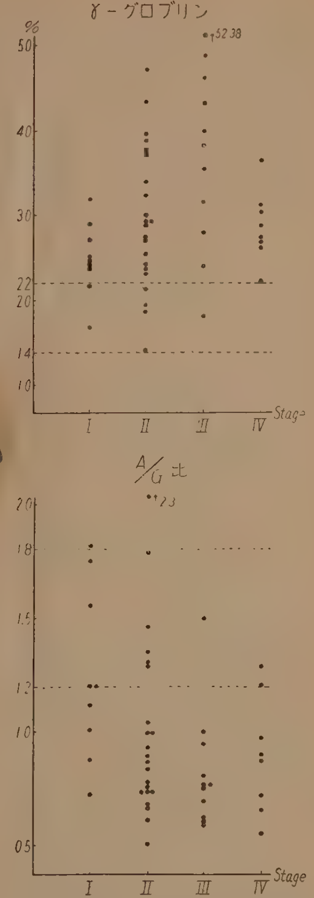


図９．関節リウマチの血清蛋白像(3)

4) 関節リウマチの肝機能

肝機能検査の種類は多いが，機能の各分野にわたるようにし，排泄，解毒，合成，代謝（蛋白，脂質，糖質）について検討した．

表５では排泄機能としてのＢＳＰ（30分値）は40中７の18%の障害で最も軽度，グロス反応は50中37の74%に陽性を得た．図11では馬尿酸合成試験（40%以下が陽性）が30中18で60%の障害，プロトロンビン時間（20秒以上が異常）は39中36，

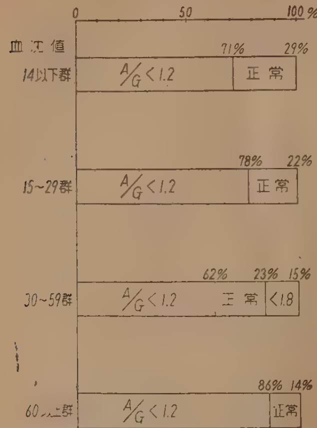


図10. 関節リウマチの血清蛋白 A/G 比と血沈値との関係

表5. 関節リウマチの肝機能(1)

B S P

Stage	(−)		(+)			
	2.5%以下	5 "	7.5 "	10 "	20 "	陽性率
I	4	2	1	0	0	14%
II	5	7	2	1	0	20%
III	6	1	1	1	1	33%
IV	6	2	0	0	0	0
計	21	12	4	2	1	

7(18%)

グロス反応

Stage	(−)	(±)	(+)	(卄)	(卌)
I	0	4	3	2	0
II	1	5	7	6	3
III	0	2	4	3	2
IV	0	1	2	5	0
計	1	12	16	16	5

16　21(42%)
37(74%)

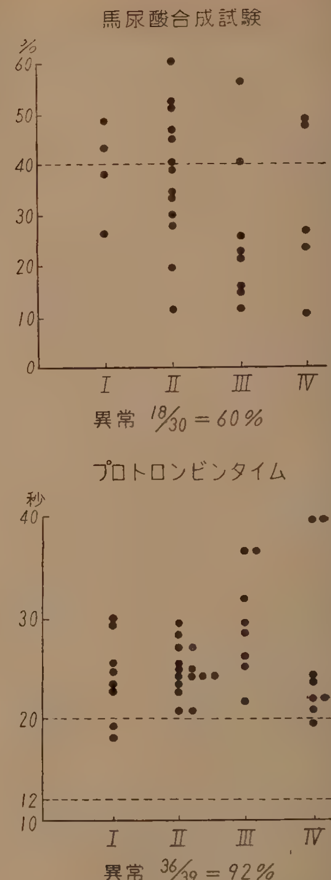


図11. 関節リウマチの肝機能(2)

92%の異常である．後者については更にVKの2回負荷試験を行ない，これがVKの不足によらず，肝障害によるプロトロンビン合成能の障害であることを確認した．図12では脂質代謝のコレステロール計測であるが，これは他の患者群についての成績[10]である．エステルコレステロール対総コレステロールの比即ちコ・エ比（60～80が正常）は肝の実質障害を示すといわれるが，51中23，45%の異常がみられた．殊にグロス反応とよく平行していることがうかがわれる．表6について，他の患者群の糖質代謝としてのガラクトース試験[11]を加えた肝機能の綜合成績では，BSPを除いて約50%以上の異常をみることができる．

RAにおける馬尿酸試験の障害の意義については，Kamp, Laine, Lövgren[2] らが強調するとこ

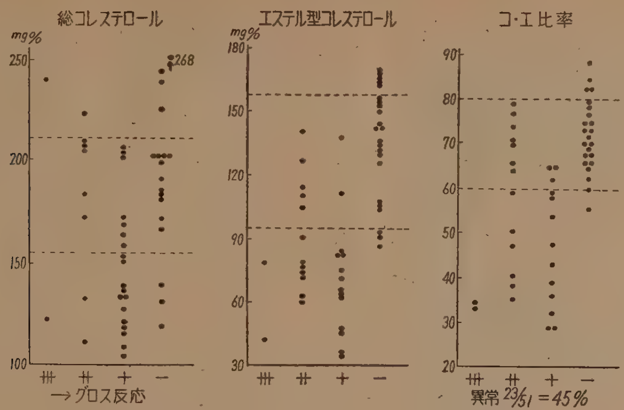


図12. 関節リウマチの血清コレステロール値

表6. 関節リウマチの肝機能障害の総合成績

Stage	BSP	馬尿酸合成	プロトロンビンタイム	蛋白代謝 グロス反応	蛋白代謝 A/G	脂質代謝（コ・エ比）	糖質代謝（ガラクトース）
I	14%	50″	75″	56″	44″	／	／
II	20	54	100	73	73		
III	33	75	100	82	91		
IV	0	60	88	88	75		
平均	18%	60″	92″	74″	72″	55″	47″
陽性数/総数	7/40	18/30	36/39	37/50	36/50	28/51	8/17

表7. リウマチの各種血清反応

病名	CRP (+) +1 以上	ASL-O (+) 125単位以上	DPA (+) 0.225 以上	Waaler-Rose(+) (小俣, Gibson法) 64× 以上	RA-Test (+) (LFT スライド法)
リウマチ熱	6/6 (100)	2/3 (66.7)	5/5 (100)	1/5 (20)	0/6 (0)
関節リウマチ	31/40 (75.6)	9/16 (56.3)	35/40 (85.4)	29/40 (72.5)	80/100 (80)
結合織炎	0/14 (0)	／	1/14 (7.1)	1/14 (7.1)	1/41 (2.4)

分子/分母 は 陽性例/総数，（　）は 陽性率

ろであり，生検，剖検によつて脂肪肝あるいは肝硬変の像が確かめられている。RAに特異な肝臓の病理学的変化はないといわれるが，Dysproteinemia に関連して今後なお広く追求されるべき問題を残している。Stage の進むほど肝障害の強いことを，既に早くわれわれはみており，肝庇護剤を投与して好成績を得ている。

5）血清反応

各種血清反応について，RAにかなり特異性の強いものは表7における Diphenylamin 反応（DPA），Waaler-Rose 反応[12]，Latex fixation test のスライド法いわゆる RA-test である。最も新しい RA-test の陽性率は 100中80即ち 80% で，諸家の成績と一致しているが，肝疾患の場合にも陽性をみることがあるので，なお検討を重ねる要がある。 Waaler-Rose 及びLFT反応は共にRA血清中の凝集因子，いわゆる Rheumatoid Factor としてその本態の追求が諸家によつて行なわれており，自家抗体説もあるが未だ確定され得ない。例数の少ない ASL-O[13] の56.3%の陽性率は高すぎるが，Tichy[14]も多数のRAである程度の陽性をみており，リウマチ熱にのみ特異的であるとはいえないようである。

B. 心血管系及び腎について

1）心電図

表8は最近のRA 100例についての心電図であり，型分類では正常型，位置分類では半垂直位が半数以上を占めている。心電図の個々の異常所見については，表9の如く，多い順に肺性Pの13例，以下それぞれの頻度をみるが，心筋障害は少

表8．関節リウマチの心電図

例数 100（1958年以降の入院患者）

入院時撮影

型分類	正常型	62
	左型	23
	右型	14
	不定	1
位置分類 (Wilson)	半垂直位	64
	中間位	14
	半水平位	10
	垂直位	8
	水平位	3
	不定	1

表9．心電図における異常所見

肺性 P	13
頻脈	11
T平低，左肥大	各 8
PQ延長（比較的）	7
2相性 P, $TV_{5,6}$ のみ平低	各 6
TⅠ, Ⅱ, Ⅲ, aVのみ平低 左肥大？	各 4
低電位差	3
P平低，PQ短縮，$P_E Q_A$ 下降 $TV_{1\sim6}$ 陰性，右脚ブロック 上室性期外収縮	各 2
僧帽性 P，ST下降 心室性期外収縮，心房細動	各 1
計	86件
（患者実数	42例）

なく，心内膜の変化を思わせる所見が多い．理学的検査で一見心臓に異常はなくとも，心電図所見の異常が意外に多いことは最近特に欧米で報ぜられつつある[15]．

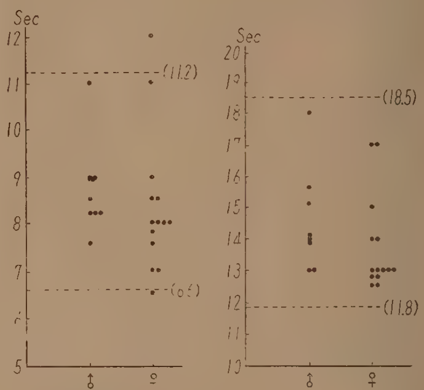
2） 循環時間，循環血量

図13に循環時間[16]を示すが，エーテル法，カルシウム法ともにおおむね正常範囲である．循環血量及び循環血漿量（エバンスブルー法）では男8，女2計10例のうち男5例において正常値（75～80cc/kg）より僅かに少なかつた．

3） 動脈血O_2飽和度

心肺機能の綜合を表わすといわれる動脈血 O_2

1）循環時間



2）循環血量（男8，女2）

循環血量	60.2～70.8 cc/kg
	（男5例でやや少ない）
循環血漿	34.4～42.2 cc/kg
	（同　上）

図13．関節リウマチの循環時間，循環血量

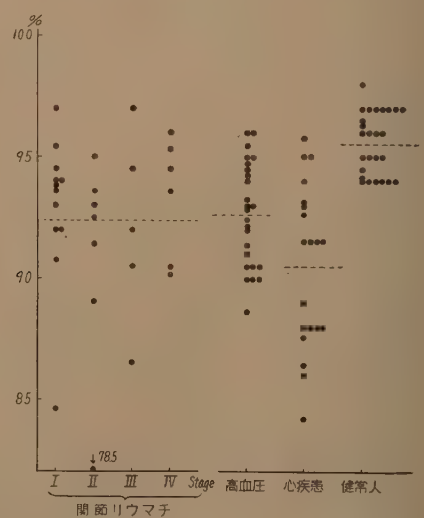


図14．関節リウマチの動脈血酸素飽和度

飽和度の計測は[17]，図14にみる如く，RA30例の平均値92.3%で健康人の95.6%に比べて明らかに

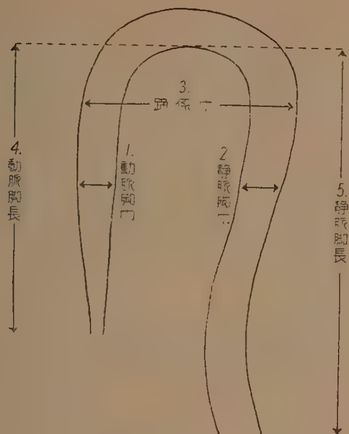


図15. 皮膚毛細血管像の部位，名称

表10. リ・ウマチの皮膚毛細血管像の計測値

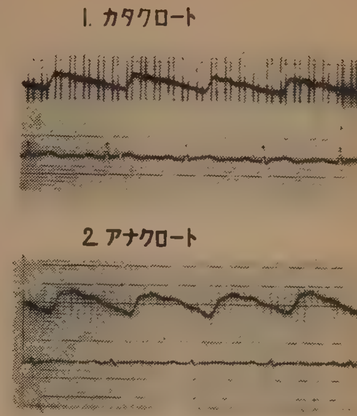
		1 動脈脚巾 μ			2 静脈脚巾 μ			3 蹄係巾 μ			4 動脈脚長 μ		5 静脈脚長 μ	
		0→5	0→10	10→	0→10	10→[illegible]	15→20→	20→30	30→40	40→	→200	200→	→250	250→
関節リウマチ 60	例数	32	27	1	27	30	3	32	24	4	52	8	48	12
	%	53.3	45.0	1.7	45	50	5	53.3	40	6.7	86.7	13.3	80	20
結合織炎 20	例数	2	15	3	3	5	2	6	10	4	13	7	8	12
	%	10	75	15	15	75	10	30	50	20	65	35	40	60
健常人 30	例数	3	26	1	5	23	2	10	20	0	21	9	13	17
	%	10	86.7	3.3	[illegible]	76.7	6.7	33.3	66.7	0	70	30	43.3	56.7

低いが，更に注目すべきことは高血圧患者25例の平均値92.7よりもやゝ低値に位することである。

4) 皮膚毛細血管像

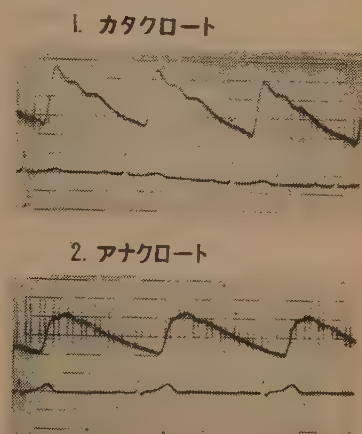
左環指の爪縁毛細血管像を Ultropak を用いて観察し[18]，各部分の名称を図15に，計測値を表10に示した。即ち動脈脚巾は最も狭小の 0～5 μ を示すものが53.3%（健常人は10%）で最も多く，静脈脚巾では 0～10μ のものが45%（健常人で15%），蹄係巾も最狭小20～30μ が53.3%（健常人33.3%）を算え，その他動・静脈脚長も短い。血流速度についても，緩徐かつ顆粒状を呈し，また充満度の不充分なものが多い。

毛細血管の型についても，Lange，杉本らが動脈脚巾の最小 0～5 μ，静脈脚巾の最小 0～10μ のものを血管がれんしゆく状態にあるものとしているが，両方または一方のみの「れんしゆく」型がＲＡに最も多くみられた。Stage の進むほどれ



カタクロート型，6/30（20%）
アナクロート型，24/30（80%）

図16. 関節リウマチの指尖容積脈波



カタクロート型，5/10 （50%）
アナクロート型，5/10 （50%）

図17. 健常人の指尖容積脈波

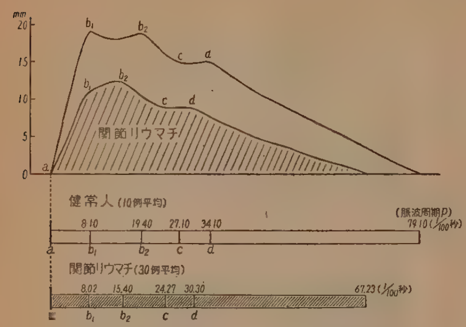


図18. 関節リウマチの指尖容積脈波
Digital plethysmogram

んしゆく型の頻度は高い。

5) 指尖容積脈波 (Plethysmogram)

右示指尖を用いて光電管オッシログラフ法で撮つたプレチスモグラムを図16, 17に示す。RAの型に高血圧に多いアナクロート型[19] (波の立ち上りの最初の頂点の次位に最高頂点のある型, 即ち $b_1 < b_2$) が多く, 30中24の80%で, 通例健常人に多いカタクロート型 (波の立ち上りの最初の頂点が最高である型, $b_1 > b_2$) は20%である。また図17の下図のアナクロート例で, 下行脚にビリビリこまかいけいれんがみられているが, かような型がRAに多い。RA30例, 健常人10例について脈波分析を行ない, おのおの平均値をとつてシェーマにして比較すれば図18の如くである。即ちRAでは健常人に比べて起始点 a よりの波の立ち上りがおそく, b_1, b_2, c, dよりおろした垂直線即ち波高がすべて低く, 又 a 点からの時間間隔 (a-b_1, a-b_2, a-c, a-d) 及び脈波周期Pの短縮がみられる。波に囲まれた面積は拍動毎の流入血量を示すものであるが, RAでは健常人に比べて面積は明らかに小さく, RAにおける末梢血流不全がうかがわれる。

6) 毛細血管抵抗

毛細血管抵抗を佐藤式紫斑計による陰圧法とRumpel-Leede陽圧法を用いて計測した。その成績を図19に示すが, 陰圧法ではRAの Stage の進むほどおおむね抵抗減弱し, 平均では40中26, 65%に減弱がみられた。陽圧法では Stage Ⅰの0%を除いて, 他は各 Stageともほとんど同様で平均において33%の減弱が示された。小林, 小田原[20]もさきにRAの毛細管抵抗減弱を観察し, 温泉療法によつてこれが増強されることを報じた。

7) 皮膚温 (図20)

銅コンスタンタン熱電堆を用いて4カ所の皮膚温を測定した[21]。RA30例について前腕屈側では平均30.1°C, 伸側29.7°C, 前胸部31.7°C, 下腿前面29.5°Cであり, 健常人の同部位に比べて, それぞれ 0.9°C, 1.0°C, 0.8°C, 0.7°Cの低値を示

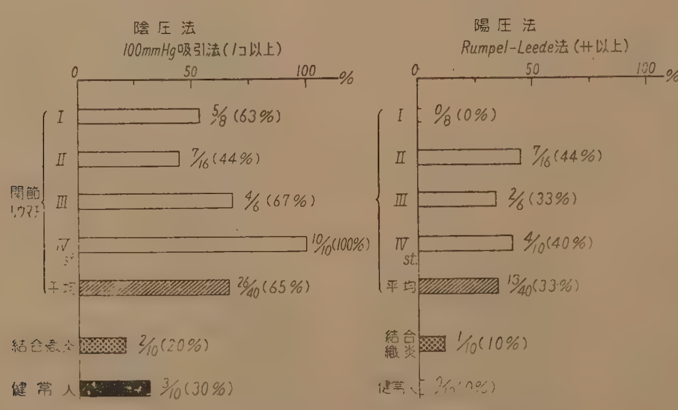


図19. 関節リウマチの毛細血管抵抗 (紫斑発生率)

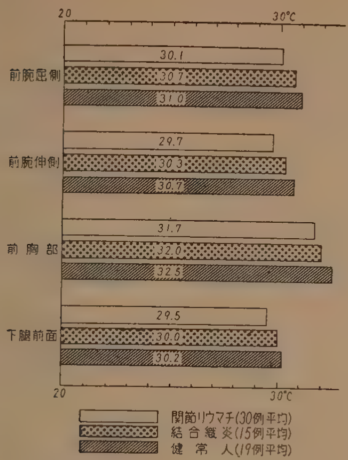


図20．リウマチ患者の皮膚温

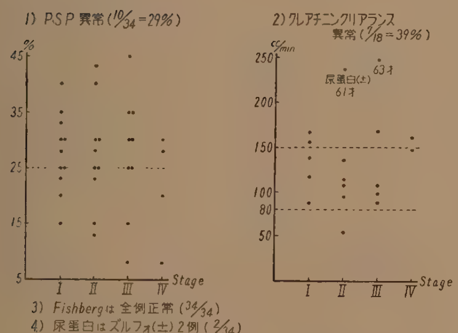


図21．関節リウマチの腎機能

し，しかもＲＡでは個人差が大きい．ＲＡの皮膚温の低下については欧米諸家の報告が多く，Erdström ら[22]は指温についてＲＡの52.5%に低下をみとめ，Metz らも皮膚温の低下と血管収縮傾向との関係を指摘している．又自律神経失調の関与も考慮されている．

皮膚温低下に対する温泉浴の影響について，温泉の高温度短時間42°C10分浴よりも微温長時間38°C20分浴の方が，またＲＡに効果のある当所の硫黄泉及び温泉泥浴が他の単純泉，淡水浴よりも，入浴後の皮膚温を急激に低下せしめることなしに

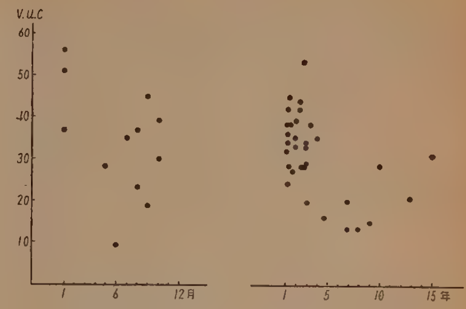


図22．関節リウマチの H.I. と罹患年数

長く維持でき，温泉治療効果のあることがみとめられた．

8）腎機能（図21）

ＰＳＰ試験の15分値[23]については，ＲＡ34例のうち29%に異常があり，クレアチニンクリアランス法18例中５例（39%）の異常がみられた．後者については61才(尿蛋白±)と63才の高令者２名が含まれていた．Fishberg 試験は34例すべて正常であり，尿蛋白は34例中２例にズルフォ（±）であつた．以上より若干の排泄遅延などの障害がみとめられるが，エリテマトーデスなどのように一般に強い腎障害を示すものはないと言われている．

C．結合織の代謝に関連して

1）ヒアルロニダーゼ抑制物質

人体及び哺乳動物の睾丸，皮膚，あるいは溶連菌などの菌体内にはヒアルロニダーゼ酵素(ＨＹ)が存在し，結合織の基礎物質を水解して，組織透過性をたかめる作用をするといわれる．Meyerらは溶連菌ヒアルロニダーゼが結合織に作用して，組織の膨化と透過性亢進をおこす結果，リウマチを発症するとの説を唱えた．このＨＹに対して，正常血清中には，これを抑制する物質 HY. Inhibitor（ＨＩ）が存在し，膠原病，肝疾患，悪性しゆように増量することも知られている．われわれはＲＡ56例中69.6%にＨＩの増量をみとめており[24]，殊にリウマチ熱３例では極めて高値を示した．ＲＡの罹患期間とＨＩとの関係をみるのに，

図22の如く，発病初期に高く，期間の長いほど低下する傾向がみられる．Stage Ⅰのものが，Ⅲ，Ⅳのものより高値であり，リウマチ熱の例をも考えて，リウマチの炎症の激しさとＨＩ活性値とが平行するように思われる．大島，古市も[25]同様の成績を報告している．

2) グルクロン酸代謝及び β-グルクロニダーゼ

結合織の成分をなし，かつ解毒に関係あるグルクロン酸（以下グ酸とする）については生体内グ酸の生成不足が結合織の同化及び異化作用の不均衡をきたすといわれる．ＲＡ５例にグルクロノラクトン(グロンサン) 400mgを静注負荷して尿中グ酸の排泄量をみた成績[26]では，注射後４時間の総量がＲＡで44.3〜131.6mgであり，健常人の351.1mgに比べて著明な低値を示した．このことはＲＡにおける代謝異常，恐らくはグ酸の消費亢進の結果と推察される．

大島，遠山[27]らは尿中グ酸排泄は健常人より減少しており，グ酸負荷後の尿中排泄率も減少はするが対照と有意の差を示さず，しかも血清中グ酸値は正常よりも高値を示すことより，ＲＡでグ酸の体内不足があることは判定し難いとしている．

グルクロン酸化合物の合成，加水分解に関与する β-Glucuronidase は正宗[28](1934)により命名された酵素で種々の臓器に存在する．ステロイドホルモンとも関係があり，殊に種々のガンに増量することが知られている．人血清蛋白分画で β-グロブリンに一致して存在するという．ＲＡにおけるグ酸代謝異常をみたわれわれは，ＲＡにおける β-グルクロニダーゼ活性値の測定を行なった[29]．図23，24の如くＲＡ45例の平均値は 775単位であり，うち30例67％が正常の上界を上廻り，1000単位以上の高値を示すものは45中10の22％で，これらはいずれも血沈値の中等度以上の亢進を示し，臨床的にも炎症の強い急性期，活動期に一致した．Stage が進んでいても炎症の固定期には正常，もしくは低値がみられている．

図23にみる如く，ガン，肝疾患，糖尿病，甲状腺機能亢進症に高値であるが，特に注目すべきものは，重症エリテマトーデス活動期の１例で，5040単位という著しい高値をみたことである．細胞増殖と密接な関係にあるといわれる本酵素活性値の高値は，正に結合織代謝のはげしさを表わす

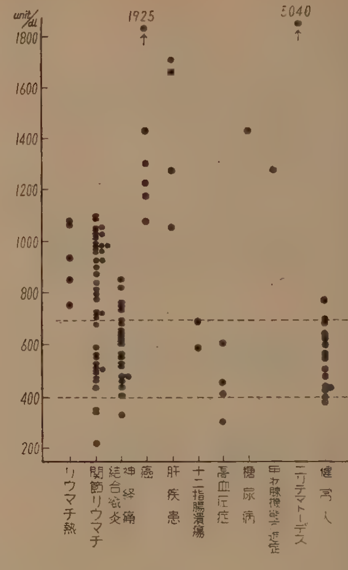


図23. リウマチ及び諸疾患における血清 β-グルクロニダーゼ活性値

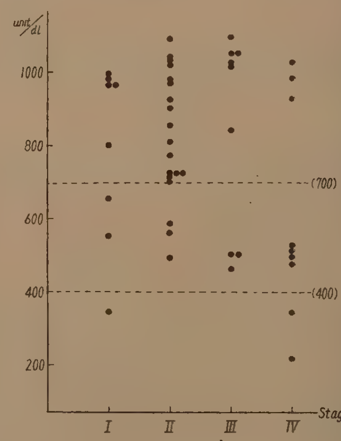


図24. 関節リウマチの血清 β-グルクロニダーゼ活性値

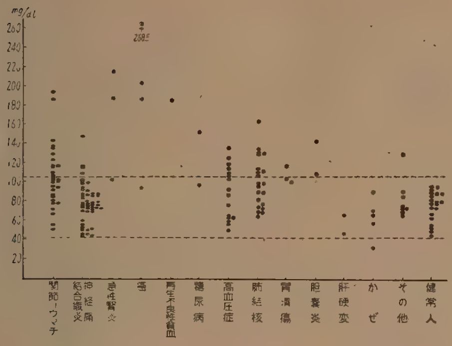


図25．リウマチ及び各疾患の血清ムコ蛋白値
(Serum Mucoprotein)

ものということができよう．

3) 血清ムコ蛋白 (Serum Mucoprotein MP)

血清中に糖と結合する蛋白の存在することは Zanetti (1897), Bywaters[30] (1909) 以来知られていたが，臨床的意義が明らかにされたのは近々20年来のことである．血清糖蛋白の1種であるムコ蛋白，病的蛋白であるC反応性蛋白などは急性相蛋白体に属するとされ，炎症，悪性腫瘍，組織障害，内分泌障害などに際して非特異的に血中に現われ，その活動性と消長をともにするとして近来注目をひいている．Shetler, 大島，塩川[31]らは急性リウマチ，RAで MP, Glykoprotein が増加し，臨床所見と平行して増減し，活動性の指標になるとした．血清MPは大部分が血清蛋白分画の α_1-グロブリン，小部分が α_2-グロブリンとともに動くとされている．われわれのRA30例[32]についてのMP値は図25の如く，50.0～194.5 mg/dl 平均 105.9mg/dl を示し，結合織炎，神経痛などの46例の平均値78.5mg/dl に比べて著しく高い．同図には，急性腎炎，ガン，再生不良性貧血に高値がみられており，肝硬変症では低値である．

同じ急性相蛋白体の一つであるCRPは，疾病の活動性と鋭敏に消長を共にするが，MPはこれにおくれた鈍い反応を示すことをわれわれはみている．図26の如く，CRP陽性の各群ではその陽

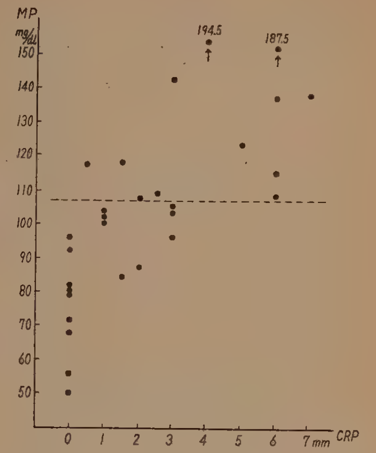


図26．関節リウマチのMPとCRPとの関係

性度の強さとMPの消長との間にほぼ正の相関がみられる．横張[33]もRAでCRP陽性のものは陰性のものに比べて，MP，グリコプロテインが有意に増加すると報じている．

われわれは経過観察にあたつて，CRPの減少または消失が必ずしも疾病の治癒を意味せず，臨床的改善を指示するにとどまる．MPではその減少は改善を，その正常化は治癒を意味するものと解した．

4) ポーラログラフ活性値

滴下水銀電極を陰極とし，対極水銀槽との間に電気分解を行ない，自動的に電解電流曲線を画かせる装置が Polarograph[34] であり，化合物の微量分析に用いられている．画く波の高さは滴下水銀電極の性質と溶液の性質に関係する．最近蛋白の示すコバルトを含むアンモニア緩衝液中の接觸還元波は，主としてガンの診断に用いられており，その血清 Protein Index (PI) は血清蛋白の変化の1指標として考えられている．

ガンの Polarograph 活性を示す物質がムコ蛋白と関係あるとの説より，われわれはRA及びその他のリウマチで PI を求めてみた．即ち血清について第1反応としてアルカリ変性法を，第2反応として生血清除蛋白法を用いPIを求めた．

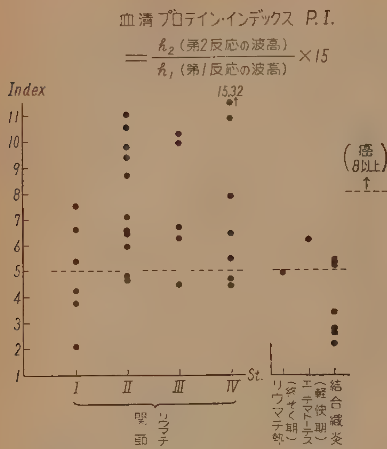


図27. リウマチの血清ポーラログラム

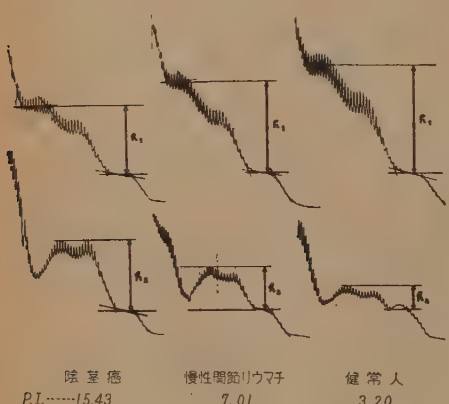


図28. リウマチその他のポーラログラム

$$\mathrm{PI}=\frac{h_2\ (\text{第2反応の波高})}{h_1\ (\text{第1反応の波高})}\times 15$$

第1反応については，SH基に起因するものではないかといわれている．第2反応はいわゆる濾液反応であり，血清中の低分子化合物によつて影響される．その反応因子については諸説がある．Bridika はシスチンを含む化学的高分子化合物で，アルブモーゼの性質をもつといい，Wadschmidt-Leiz らはSを含まない Mucoid の1種であるという．笹井は分子量4000のムコイドプロテイン，箱守らは κ 又は α-ムコポリペプチッドともいう．

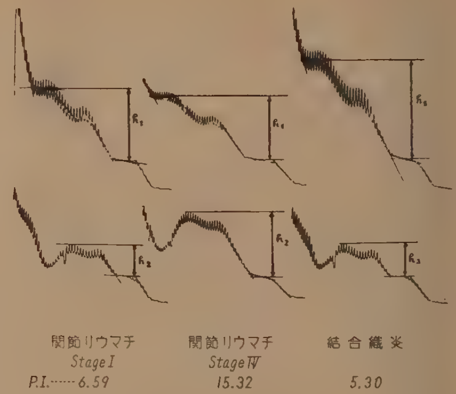


図29. リウマチのポーラログラム

PI の正常域は5以下であるが，RA29例では図27の如く，5以上のもの21例72%の多きをかぞえた．ガンでは一般に8以上を示すが，RAでは8以上を示すものが9例(31%)にみられている．しかも8以上のものは Stage I にはなく，Stage II に5例，III，IVに各2例みられた．結合織炎では低値，リウマチ熱，エリテマトーデスの終そく期にも低い．図28，29にガン，RAその他のリウマチ，健常人のポーラログラム及び PI を示す．ポーラログラムの第2反応因子と，前項におけるムコプロテインとの関連が考えられて興味深い．

要約及び結論

以上要約すれば，血液を中心とした病態の観察より，貧血，血沈の促進，Dysproteinemia，肝実質障害がみられ，循環系では心内膜変化を思わせる心電図の異常所見，機能的，器質的に毛細血管の狭小，れんしゆく，抵抗減弱がみとめられた．又結合織の代謝に関連するものとしてグルクロン酸代謝あるいは，血清ムコ蛋白を中心とする異常所見が観察せられた．そして以上の血液，血管系，結合織の病態はそれぞれが決して無関係ではなく，互に関連しているものがあることはいうまでもない．例えば結合織に作用するヒアルロニダーゼによつて血管の透過性が亢進し，アルブミンが

表11．慢性関節リウマチ（殊に活動性）及び
ガンにおける諸反応の類似性

1 正色素性正赤血球性貧血
2 胃液の低酸ないし無酸
3 C反応性蛋白（CRP）の高陽性度
4 血沈の促進
5 Dysproteinemia
6 血清ヒアルロニダーゼ抑制物質の増量
7 血清βグルクロニダーゼの高値
8 血清ムコ蛋白の高値
9 ポーラログラフ活性物質の増量

漏出して Dysproteinemia が起こり得るということである．

なお本症が膠原病の一つに加えられている点で，血管炎[35]の問題も今後は追求せられなければならない．

古来幾星霜にわたつて人類を苦しめてきた慢性関節リウマチは，世界におけるリウマチ学者の絶えざる努力によつてその本態と治療の究明に，曙光がみいだされつつある．本邦ではリウマチの研究が他の疾患の研究に比べて新しいのであるが，今後は広く各位のご関心を頂きたいと願う次第である．

ここに興味ある点は，今までに述べたリウマチの諸反応，殊に結合織関係のものは表11の如く，ガンの諸検査成績と類似しているもののあることである．

安齊[36]が外国の文献を引用し，又自らの意見を次のように述べているが，演者も賛意を表する次第である．即ち“悪性しゆようの増殖，転移形成にあずかる間葉組織性の酸性ムコ多糖体の役割が最近重要視されているが，しゆよう自体がたとえ上皮性のガンであつても，その附加因子としての間葉組織の病変がなければ，ガンの増殖はあり得ず，両者は密接に関係している．”と．

慢性関節リウマチ，ガンともにある分野に，共通した未解決の問題を多く残していることをここに申し述べ，本シンポジウムにおける演者の分担の責をふさぎたいと思う．

主要文献

1) H. Talbott: Collagen Diseases p. 11 Grune a. Stratton, 1956. — 2) K. Voit u. A. Gamp: Der Rheumatismus S. 97, Ferdinand Enke, Stuttgart 1958. — 3) 矢野良一：現代内科学大系, 53頁，中山書店，1960. — 4) 青木秀：温研報，7：119, 1955. — 5) 加藤浩志：温研報，9：48, 1957. — 6) 土岐謙治：内科，6：248, 1960. — 7) G. Riva: Das Serumeiweissbild 549, Hans Huber, Bern, 1960. — 8) 三好和夫：日本の医学の1959年，71頁，1959. — 9) Hartmann: Z. Rheumaforschung 11：65, 1952, — 10) 姫野栄一：温研報，9：547, 1957. — 11) 伊東照彌：温研報，4) 4)7, 1952. — 12) 堀田哲生：温研報，10：226, 1958. — 13) 高橋昭治郎：温研報，10：534, 1958. — 14) H. Tichy: Z. Rheumaforschung 17：51, 1958. — 15) H. Talbott et al.: Progress in Arthritis p. 406, Grune a. Stratton, NY, 1958. — 16) 小林幸吉：温研報，5：109, 1953. — 17) 菊池三枝：温研報，11：322, 1959. — 18) 池辺章之助：温研報，9：428, 1957. — 19) 江本博次：温研報，9：508, 1957. — 20) 矢野良一，他：温研報特別号Ⅱ(俵山温泉)，1954. — 21) 小野和郎：温研報，9：454, 1957. — 22) Erdström: Acta medica acad., 103: 90, 1940. — 23) 新貝哲一：温研報，11：518, 1959. — 24) 藤島和子：温研報，9：154, 1957. — 25) 古市三枝子：リウマチ，2：91, 1959. — 26) 末宗三治：温研報，7：78, 1955. — 27) 遠山正道：リウマチ，2：62, 1959. — 28) H. Masamune: J. Biochem. Japan, 19：353, 1934. — 29) 植山信夫：温研報，12：216, 1960. — 30) Bywaters: Biochem. J. 15：322, 1909. — 31) 塩川優一：日本臨床，15：1121, 1957. — 32) 加藤寛：温研報，11：541, 1959. — 33) 横張竜一：リウマチ，2：207, 1960. — 34) 舘勇：会密，14：1086, 1961, — 35) 矢野良一：医学のあゆみ，37：215, 1961. — 36) 安斎哲郎：最新医学，15：2613, 1961.

第58回日本内科学会講演会（1961年）

シ ン ポ ジ ウ ム

膠 原 病 の 臨 床

V. 膠原病におけるリウマチの位置

東京大学医学部内科物理療法学教室

教 授 大 島 良 雄

東大病理学教室において1940年より60年までの21年間に6030体の剖検が行なわれたが（表1），40〜49年に7体，50〜59年に39体と1950年以降の膠原病剖検例が増加し，その増加は主としてSLE, SD, PN, RF によることがわかつた．この中にＲＡは僅かに３例しか記録されていない．しかし演者等は昭35年７〜８月静岡県榛原地區で，対象住民2802人（表２），受診率92.5%（１才以上）の集団検診を行ない，リウマチ様の主訴を有する 242名（9.3%）を理学的診察により選び出し，これらにつき Latex F.T., ASLO, 赤沈，X線写真撮影，心電図検査よりなる再診により，Probable の症例を含め，受診者に対しＲＡ0.93%，ＲＦ0.15%，脊椎リウマチ0.08%を見出した．この際リウマチ以外の膠原病はみられなかつた．昭和31年伊藤久次博士は全国 140病院の入院患者14万4563人につきその0.82%にＲＡを，0.07%にＲＦをアンケート法で認めているので，われわれの調査成績はほとんどこれと一致し，諸外国における同様の調査成績とも類似する．そこで前述の6030体の剖検屍体には40〜50体近くのＲＡ罹患者があつたのではないかと推定せられるが，実際に記録されたのは３例であるから，病理解剖成績から直に現実の罹病率を推定することが，直接の死因となり難い疾患では困難なことがわかる．教室や諸病院の入院統計をも参照すると，膠原病中現実の罹病者が最も多いのは RA でＲＦはこれにつぎ，ＬＥ，ＳＤらは更に少ないものと想像できる．

表１．東大病理学教室における膠原病剖検例の頻度
（野田茂寿，吉沢久嘉　調査）

年代	全剖検数	SLE	SD	RN	DM	RF	RA	計
1940-1944	996	2 (0.20)	1 (0.10)	1 (0.10)	0 (0)	0 (0)	1 (0.10)	5 (0.50)
1945-1949	875	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	1? (0.11)	0 (0)	2 (0.23)
1950-1954	1725	4.1? (0.23)(0.06)	0 (0)	2 (0.11)	0 (0)	7 (0.41)	1 (0.06)	15 (0.87)
1955-1959	1979	12 (0.61)	5 (0.25)	3 (0.15)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	24 (1.21)
1960	455	3 (0.66)	1 (0.22)	0* (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.88)
計	6030	22 0.36	7 0.12	6 0.10	2 0.03	10 0.17	3 0.05	50 (0.83)

*Wegener's granuloma 1例

（　）内は％

表２．静岡県榛原地区住民検診成績
昭和35年７月及び８月

対象人員 2802　受診者 2592
（92.5%）

病名		性別	1〜19	20〜39	40〜59	60〜	計	罹病率 %	
リウマチ様関節炎	定型的	♂	0	1	1	4	6	0.23	0.81
		♀	0	1	12	2	15	0.58	
	非定型的	♂	0	0	0	1	1	0.12	0.93
		♀	0	1	1	0	2		
リウマチ性脊椎炎		♂	0	0	1	1	2	0.08	1.16
		♀	0	0	0	0	0		
リウマチ熱	定型的	♂	0	0	0	0	0	0.15	
		♀	1	1	0	0	2		
	非定型的	♂	0	0	0	0	0		
		♀	0	0	2	0	2		
その他の運動器の痛み		♂	3	4	24	18	59	2.27	4.90
		♀	0	13	31	24	68	2.62	
計		♂	3	5	26	34	68	2.62	6.06
		♀	1	16	46	26	89	3.43	
総計			4	21	72	6	157		
被検者の構成			402	253	210	139	%		
全国人口構成			429	306	183	81	%		

膠原病に関する血清反応中，最も特異性の高いＬＥ現象については小宮博士によつて詳述されたので，次には今春第５回日本リウマチ学会において行なわれた Rheumatoid 因子に関する血清反応検討会の成績を紹介する（図１）．即ち13教室で

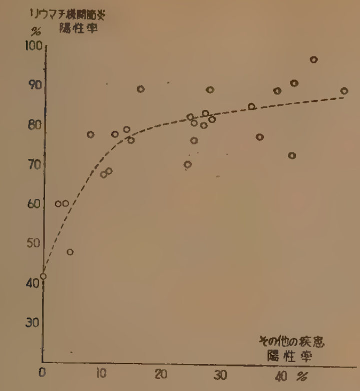


図1．リウマチ血清反応検討会結果一覧

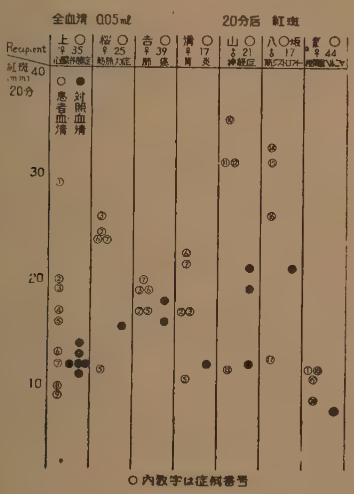


図2．皮内反応　リウマチ様関節炎患者血清

表3．タンニン酸処理赤血球による凝集反応陽性率

感作組織	被検血清 R.A.	P.N.	Behçet	S.D.	健康人対照
人扁桃	17/29 (59%)	1/3 (33%)	9/15 (60%)	1/1	0/10
人骨膜	3/16 (19%)				0/5
人動脈	0/21	0/3	3±/11		0/3
人口腔粘膜	2/12 (14%)	1/1	17/40 (42%)		0/18
人エラスチン	1/8 (12.5%)	0/1	2/10 (20%)		0/10
人皮膚	—		3/10 (30%)		0/10

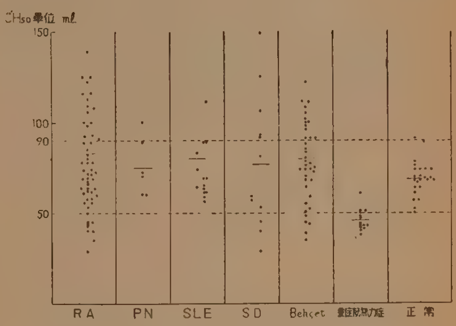


図3．血清補体量

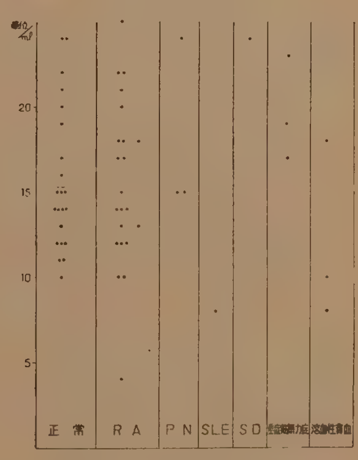


図4．血清 properdin 量

行なわれた27の検査成績についてみると，特異的反応と非特異的反応との差は平均50数%であるが，陽性判定規準を厳しく選べば，RAにおける陽性率を凡そ80%にとどめたままで，他の膠原病をも含めての偽陽性反応出現率を10%前後に抑えることが可能である．

さて Rheumatoid factor は自己抗体が関与した血清因子と考えられ，RA血清中には抗原抗体複合体が存在するが（図2），かゝる血清を被動的に皮内に注射すると，受容者により反応の強さに差があるが，その個体については対照血清よりも強い即時型皮膚反応を呈する．又種々の組織ホモジネートで感作したタンニン酸処理赤血球を用いて凝集反応を検すると，ヒト扁桃抗体をRA29例中17例（59%）（表3），Behçet 病15例中9例（60

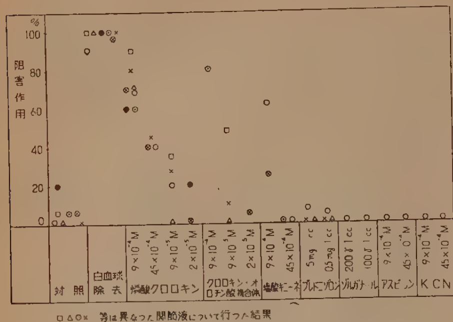


図5．白血球の関節液糖分解に対する阻害作用
（赤外線吸収スペクトルによる測定）

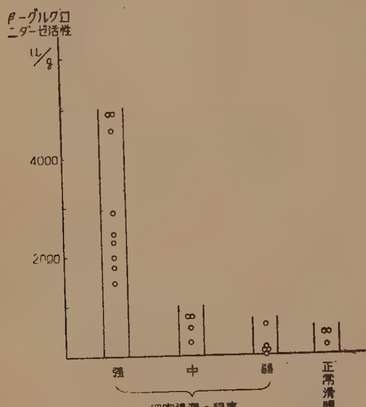


図6．リウマチ様関節炎患者の滑膜β-グルクロニダーゼ活性

表4．実験的アレルギー性関節炎（家兎）に於ける滑膜 β-グルクロニダーゼ活性

家兎番号	効果注射施行側	アルチュス現象の強さ	対照側
1	110	Ⅲ	60
2	130	Ⅰ	40
3	260	Ⅲ	10
5	190	Ⅲ	50

%)，PN3例中1例，SD1例に証明．関節滑膜に対する抗体はRA16例中3例（19%）に，口腔粘膜抗体はRA14例中2例（14%），Behçet 40例中17例（42%）に，エラスチン抗体をRA8例

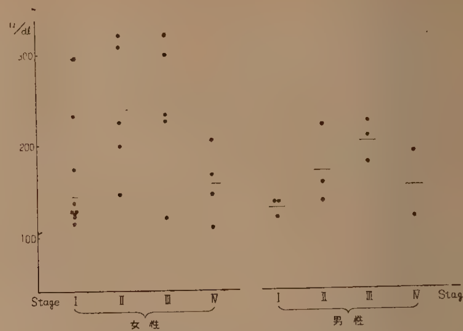


図7．リウマチ様関節炎患者の血清 β-グルクロニダーゼ 病期別

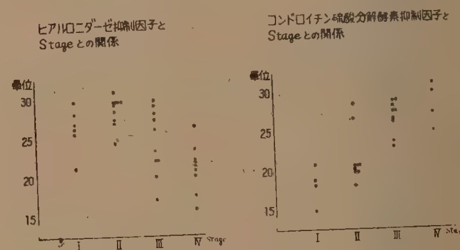


図8．リウマチ様関節炎

中1例（12.5%），Behçet 10例中2例（20%）に証明したが，動脈壁に対する抗体はRA21例，PN3例のいずれにも証明できなかつた．これらの同種抗体が直に病因的に意義のある抗体であるとはいえないが，病変修飾ないし慢性再燃性の病巣成立機序の説明に役立つ自己抗体が産生される可能性を示唆する一つの事実であると考える．

LEでは血清補体価の減少があると報告されているが，教室の成績ではRA，LE等でも特に低下を認めず（図3），Properdin 値にも著変をみなかつた（図4）．しかしRAでは病期が進むほど，Behçet では発作後に，多少血清補体価が減少する傾向が認められた．

関節液中には Ch.S. や Hyal. 酸等の多糖体分解酵素が白血球中に含まれていることを先般報告したが，この酵素活性は試験管内でクロロキンにより抑制され，副腎ステロイドによつては殆んど

表5．西村反応

病名	例数	2,5-DHPPA		紫青色蛍光			Gibbs反応		
		(+)	(−)	(+)	(±)	(−)	(+)	(±)	(−)
リウマチ様関節炎	25	0	25	19	0	6	19	0	6
ベーチェット氏症候群	13	0	13	7	0	6	8	3	2
紅斑性狼瘡	2	0	2	2	0	0	1	1	0
結節性動脈周囲炎	3	0	3	1	2	0	1	2	0
非膠原病疾患	8	0	8	3	1	4	1	0	7
正常者	13	0	13	0	0	13	0	3	10
アスピリン服用正常者	2	0	2	2	0	0	2	0	0
サリチラミン服用正常者	1	0	1	1	0	0	1	0	0
ブタゾリジン服用正常者	1	0	1	1	0	0	1	0	0

影響を受けない（図5）．一方 Punch biopsy により得られたRA患者滑膜組織（図6），ないしは異種血清による実験的アレルギー性関節炎の滑膜組織ホモジネートの β-グルクロニダーゼ活性は細胞浸潤ないし炎症の程度とほゞ比例し（表4），この酵素活性は試験管内で副腎ステロイドにより抑制されないが，疾患に（長期）連投すれば血清β-グ活性の低下をみ，矢野教授の報告にもあつたように，RAのⅡ，Ⅲ期に高く（図7），Ⅳ期ではかえつて低下する．かかる傾向は Hyaluronidase inhibitor の消長とよく似ており，これに反し ChS 分解酵素 inhibitor は病期が進み，骨軟骨変化が著しくなるⅣ期に向い高値をとる（図8）．

さて西村教授は膠原病に特異な化学反応として 2,5-DHPPA 反応を提唱され，本間博士もRFにつき追試した成績を発表された（表5）．教室では先に皮膚科集談会並びにリウマチ学会で報告したように，西村教授の原法に従うと，RAや Behçet 病の相当数において 2,5-DHPPA lactone と似た Rf を持つた蛍光物質の出現を認めたのであるが，蛍光の色調および呈色反応の差異と，展開剤変更，2次元拡散等により患者尿中の反応物質が 2,5-DHPPA と異る物質であること，抗リウマチ剤（サリチルアミド，アスピリン，アルミニウム-アスピリン，ブタゾリジン）の投与が本反応に関係し，RA等の患者では正常人にみられないサリチル酸代謝産物の排泄が認められることを知つた．

Hyaluronidase inhibitor は血清ムコ蛋白と相関を示すが，膠原病では一般に Al↓，α-グ↑，γ-グ↑，蛋白結合糖，ムコ蛋白，ヘキソサミンの

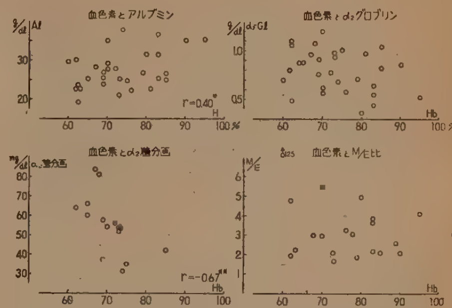


図9．血色素と蛋白分画，蛋白結合糖分画及び M/E 比との相関（リウマチ様関節炎）

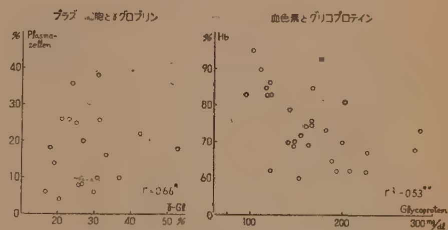


図10．プラズマ細胞とγグロブリン，血色素とグリコプロテインの相関（リウマチ様関節炎）

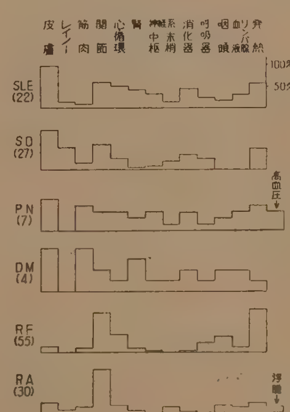


図11．症状出現率の比較

増量が認められるが，特にRAでは血色素量が蛋白結合糖特に α_2 糖分画と逆相関，Al と正相関，血清 γ-グ %は骨髄の形質細胞%と正相関を示し

表6．症状出現順位と頻度

症状＼出現順位	S.L.E. I	II	III	IV	V	S.D. I	II	III	IV	V	R.F. I	II	III	IV	V
皮膚	8	4	3	4	2	9	5	7	3		1	4	3		
レイノー	2	1				9	3	1	1						
筋肉	1				1		3	1				2	2	1	
関節	4	8	3	2		3	6	4		2	23	21	5		2
心循環		2	1	8			2	2	2	1	4	8	9	2	
腎	3	1	1	2	2		1					2		1	2
中枢神経				2	5					2			1	1	
末梢神経	2		1			1	3			1					
消化器		2	2		6		2	1	3	3			2		
呼吸器	1			3	1			5		2	2	4	5	1	
咽頭		1	3								14	3	1	2	
血液リンパ節		1	1		5						2		1		2
発熱	4	6	7			3	3	1	5	1	37	12	4	2	

表7．S.L.Eにおける死亡例と軽快退院例の比較

症状	予後 軽快 (%)		死亡 (%)	P(%)
尿蛋白の出現	50.0	<	87.5	9
尿赤血球の出現	46.6	<	62.5	7
尿円柱の出現	46.6	<	62.5	7
肺レ線像異常	46.6	<	57.2	13
赤血球数低下	50.0	<	75.0	19
血清蛋白低下	7.1	<	50.0	4
関節症状出現	92.7	>	50.0	4

表8．SLEとSDの臨床所見の比較

	SLE (%)		SD (%)	P (%)
尿蛋白出現	63.7	>	19.2	0.2
残余窒素上昇	50.0	>	23.5	9
心電図異常	65.0	>	45.4	1.2
心雑音出現	62.0	>	20.8	0.6
BSP異常	62.5	>	18.7	1.5
関節症状出現	77.3	>	50.0	4.9
血色素低下	54.6	>	33.3	11.4
レイノー症状出現	13.6	<	57.7	0.5

た(図9)．一方赤血球数は血清蛋白パタンと特別の相関を示さなかつた(図10)．病理組織像のみならず臨床的にも膠原病に属する諸疾患は，共通した又は互に移行する全身ないし局所症状を呈することが知られているが，東大4内科に入院せる6種類の膠原病について，その症状発現頻度を比較すると(図11)，発熱はRF＞PN≒LE＞SD＞RA≒DM，皮膚症状は DM, LE, SD＞PN

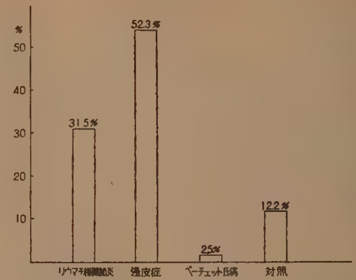


図12．膠原病における肺線維症様所見出現率

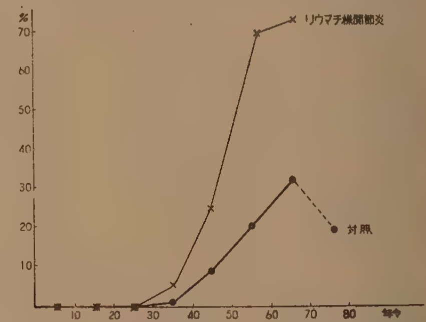


図13．リウマチ様関節炎における肺線維症様所見の年令別出現率

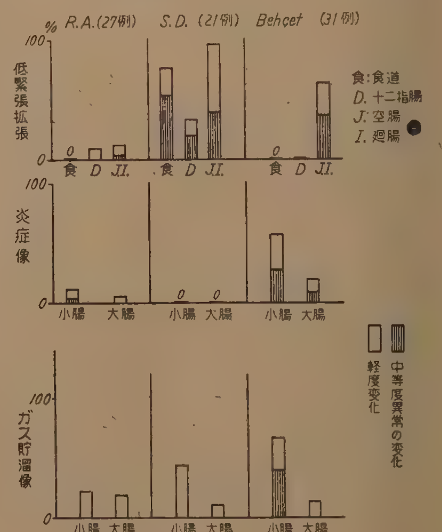


図14．消化管X線異常所見（斎藤，松本，柴山）

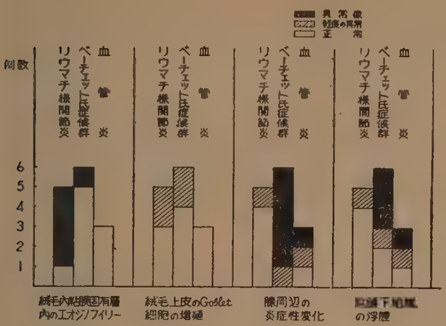


図15. 膠原病における小腸生検像

＞RA＞RFの順, Raynaud 症状は SD＞LE＞RA, 関節症状はRA＞RF＞SD≒LE＞PN≒DM, 心障害はLE≒RF, PN＞SD≒RA≒DM, 腎障害はLE＞PN＞RF≒RA≒SD等の順で, そのパタンを全般的に眺めてみると各疾患に特徴的である. これら症状の出現順序も, LEにおける皮膚（発疹）＞関節＞発熱＞心（表6）, SDにおける皮膚（硬化）＞Raynaud 症状＞関節＞呼吸器, RFにおける発熱, 関節＞心の順等は, 個々の症例では順序不定であつても, 全体としては各疾患の特徴を示している. LEでは入院中死亡例において軽快退院例より血清蛋白低下が有意に著しく（表7）, 逆に関節症状出現頻度が有意に減つていた. 又LEとSDを比較すると, LEでは尿蛋白, 心雑音, BSP異常, 関節症状が有意に多く, SDでは Raynaud 症状が有意に多い（表8）. SDは膠原病中最も著明な肺線維症を来たすことが知られており（図12）, 調査した12例の52％にX線上異常肺所見を認めたのに対し, 心呼吸器疾患を除いた対照入院患者 361名では12.2％に, Behçet 病では 2.5％にのみ, RA 146名では31.5％に種々の程度の程度の肺線維症様の異常陰影を証明した. SD, RA, 対照のいずれにおいても, かゝる異常陰影は年令が増すほど, 罹病年数が長いほど増加するが, 対照とRAとの頻度の差は中年以後急増する（図13）. かかるX線

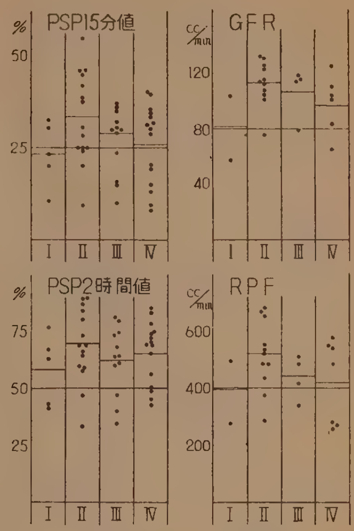


図16. Stage と腎機能

表9. 腎生検所見（22例）

		組織障害度			
		(－)	(±)	(＋)	(卄)
糸球体	ボ氏嚢内絮状物	11	6	5	0
	細胞増殖	21	1	0	0
	メザンヂウム肥厚	19	2	1	0
	硝子化	18	0	4	0
尿細管	拡張	16	3	3	0
	管腔内硝子様物質	14	2	6	0
	管腔内絮状物	0	11	11	0
間質	細胞浸潤	16	5	1	0
	浮腫	20	0	2	0
血管	血管炎	22	0	0	0
	肥厚	18	0	4	0
アミロイドージス		22	0	0	0

所見が果して真の肺線維症に相当するか否かは今後生検ならびに肺機能検査により追究する予定である. 胃のX線検査や胃カメラ像では投与薬物の影響であるのか, 疾病自体の変化であるのか, 特記すべき傾向を認めず, ステロイド長期投与患者でも1日量が少ない為か諸外国におけるが如き高率の消化性潰瘍を証明しえなかつた（図14）. 食道ではSD21例中15例（71.5％）に緊張低下像を, 小腸では同じく90.5％に同様所見を認め, 組織学的にも線維症を証明したが Behçet 病では31例中29例（94％）に低緊張像のみかガス貯留, 分泌増加等の異常小腸像を証明, 生検でも粘膜下組織の浮腫や腺周辺の炎症性変化を認めた. かかる所見は

表10．リウマチ様関節炎患者皮膚生検所見

血管周囲に軽度の円形細胞滲潤	5 例
軽度の浮腫	1 例
異常所見なし	7 例
計	13 例

Behçet 病における口腔粘膜抗体の高率出現と相まつて興味がある．RAでは小腸に軽度の異常所見を29例の1/3に認めたのみで，生検では絨毛粘膜下の好酸球出現以外に著変をみなかつた（図15）．

RAの腎所見ではRPFの低下が24例中7例（29%）にみとめられ，病期や関節機能障害度と共に著しくなる（図16）．明らかな尿蛋白，円柱，NPN上昇はLEに，高血圧はPNに特徴的であつた．RA腎の生検では著しい血管病変や類澱粉症を認めず（表9），弁膜症を除外したRA96例でも何らかの心異常所見を有するものは非心所見者に比し，RPF低下が高い傾向を示した．

PN，DMは集め得た症例が少ないので細かい比較を行なわなかつたが，膠原病に属する諸疾患は臨床的にも個々の臓器，器官の病状において類似ないし移行する多くの諸点を有しながら，また，互に区別されるべき特徴を備えていることがうかがわれ，膠原病中で最も普遍的な存在であるRAにおいてもまた同様の傾向が認められるということができよう（表10）．

研究に協力していただいた教室，施設

東大生化学教室，東大病理学教室，東大田坂内科，冲中内科，上田内科，東京監察院，国立伊東温泉病院，静岡県榛原病院

協同研究者（東大内科物理療法学教室）

日野和徳，吉田赳夫，石崎　達，佐々木智也，清水　保，土肥一郎，斎藤泰弘，小嶋碩夫，間　得之，横山　巖，土肥　豊，村中正治，吉村　隆，石原　茂，野田茂寿，春木文枝，茂木安平，古市三枝子，今村哲夫，横張竜一，吉沢久嘉，田村　昇，山本恵一郎，東　威，遠山正道，浅井克晏，岡本重幸，狩野恭一，可部順三郎，佐藤登志郎，橋本明，松本都喜夫，和合健二，荒木英斎，及川成海，岡崎　健，長屋　宏，加賀美年秀，柴山豊，横山芳生，渋谷敏郎，赤岡家雄，小山昭二，西沢一郎，水島　裕，粕川礼司，菊谷豊彦

原　　著

膵島局所における Insulin 分泌調節機構に関する研究

第1編　Insulin 分泌の神経性調節機構に於ける膵島亜鉛の意義

東京大学医学部冲中内科教室
二　宮　陸　雄

ROLE OF ZINC IN INSULIN SECRETION REGULATED BY THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM
I. ROLE OF THE HISTOCHEMICALLY DEMONSTRATED ZINC WITHIN BETA-CELLS IN NERVOUS CONTROL OF INSULIN SECRETION

Rikuo NINOMIYA
The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo, Faculty of Medicine, Tokyo
(Director: Prof. Dr. S. Okinaka)

概要　Insulin 分泌の神経性調節機構に於ける膵島亜鉛の意義を明らかにする目的で，dithizone 静注法で組織化学的に染色される家兎膵島亜鉛に対する神経性調節の様相を透過光量測定法によつて追究し，まず迷走神経の電気刺激により膵島可染亜鉛が減少すること，及びその回復に内臓神経が関与することを明らかにした．又この際，膵島可染亜鉛量と aldehyde-fuchsin 法（Gomori）で染色した β 顆粒濃度との間に正の相関を認めた．更に β 顆粒を膵島内 Insulin の表現と看做す立場から，Insulin 分泌に対する神経性調節の具現に亜鉛が関与する可能性を想定し，加えて迷走・内臓両神経の意義に関し，迷走神経は Insulin の放出過程に，内臓神経はその生成ないし貯蔵過程に調節的影響を与えるとの見解を表明した．

緒　論

糖尿病において膵島に何らの形態学的変化を伴なわない症例が相当高率に存在することは[1]，高度の形態学的障害を惹起して初めて発症する実験的糖尿病と著しく対照的である．この事実は，その病因が膵島の形態学的変化によることなく，主として Insulin 分泌の機能面における障害に基因する糖尿病の存在を示唆するものと解される．かゝる意味において，膵島β細胞局所における Insulin 分泌の機序を明らかにすることは，臨床的にも多大の意義が存すると言わねばならない．

従来かかる方面の研究は，膵島内に存在する β 顆粒，ＳＨ・ＳＳ基及び亜鉛を指標として主に体液性因子の影響について行なわれているが，その多くは方法的にも幾多の不備があり，またそれら指標の変動についての定量的評価の点でも客観性に乏しい憾がある上に，その研究対象の主眼がブドウ糖・前葉エキス・Insulin ・飢餓等の長期に

亘る影響の追究に置かれ，Insulin 分泌が一過性に急速に変動していることを確認されている時期の膵島変化を詳細に検討した報告は少ない．

Insulin 分泌の神経性調節機構をかかる見地から研究する試みはさらに乏しく，今日全く未知の分野と断じて過言でない．

著者は，近年 Insulin 分泌調節の神経体液性機構が新たな観点より著しく解明されつゝある現状に鑑み[2]，膵島におけるその局所的機序を研究することにより本問題の解明を期し，現在 Insulin と最も関係の深いとされるβ顆粒，及び in vitro において Insulin と極めて密接な関係のある亜鉛を指標として，迷走神経刺激による両指標の膵島内変化と，これに及ぼす内臓神経切断の影響を検討し，興味深い知見を得たので報告する．

実験方法

1.　迷走神経の電気刺激

約20時間絶食せしめた体重 2.2乃至 2.5kgの家兎（雄又は雌）を，エーテル又はクロロホルム吸入麻酔下，或いは無麻酔で仰臥位に固定し，両下頸部で迷走神経を切断或いは非切断のまま左右交互に10秒間隔20秒刺激で20分間に亘り電気刺激した．刺激には50cycle，5 msec，2～5 Vの棘状波または矩形波を用いた．

2.　内臓神経の切断

一部の家兎では予め両側大小内臓神経を切断して2乃至5日後に実験に供した．内臓神経は，無麻酔下に上腹部正中線にて開腹し，腹腔神経節の直上で切断した．

3.　膵島亜鉛の組織化学的染色標本の作製

dithizone 生体染色法[3]で染色し固定操作を挿入した．すなわち，dithizone(diphenylthiocarbazone) 100～ 150mg/kg のアンモニア苛性酒精溶液を家兎耳静脈内に徐々に注入し，数分後に瀉血死せしめれば膵島亜鉛は赤紫色に染色されている．この膵尾片を10%中性フォルマリンで約20時間固定した後，30μ の氷切標本を作製し，pH 7.8 に調整したゴムシロップで封入して測定に供した．表1にみる如く，かかる固定操作によっては

表1．染色膵の固定液の検討

粒状亜鉛を上記 dithizone 溶液に浸して表面に zinc dithizonate を形成せしめ，これを下記の各種液中に1昼夜入れ，光電比色（530mμ）により溶出を検した．

液	溶出度
純アルコール	＃
70%アルコール	＋
アセトン	＃
キシロール	＃
フォルマリン原液（局方）	±
10%フォルマリン	－
カーボワックス	＃
1%塩酸	＃

zinc dithizonate の有意な溶出はない．また上記操作によつて染色される亜鉛は家兎では殆どがβ細胞内に存在し，外分泌部には存在しない．

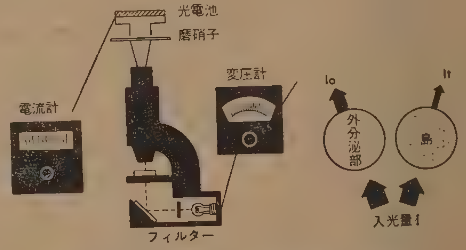


図1．透過光量測定法による膵島亜鉛の組織化学的定量

膵島亜鉛量 $E = -\log I_t/I_0$

4.　膵島亜鉛の定量法

顕微透過光量測定法[3]により測定した．本法は，家兎膵島亜鉛の90～95%がβ細胞内に存在し，小顆粒状であるに拘らず，組織切片の厚さを20μ 以上にすれば島内に均等に分布すると考え得るとの実証的考慮に基づいて，これに Lambert-Beer の法則を適用するものである．島亜鉛は隣接外分泌部の透過光量 I_0 に対する島の透過光量 I_t の Extinction（E）で表わされる（図1）．実際の手順は，まず磨硝子上に投影された1個の島が，光電池の入光面一杯になるよう倍率を加減したる後，隣接外分泌部の透過光量が 100%になるよう変圧計を調節し，この条件下で島を再び入光面下に移動してその透過光量を測定した．

フィルターは最大透過波長 530mμ のものを用いた。上記操作を50個の島について行ない，その Extinction の平均値を以て膵島亜鉛量とした。

5. 膵島β顆粒の染色

dithizone 溶液注入直前に採取した膵尾部の小片について，aldehyde-fuchsin 染色（Gomori）の二宮変法[4]を行なつた。すなわち，Bouin 液で8時間振盪固定，パラフィン包埋の後5μの標本を作製し，脱パラ後 Lugol 液に約30分，5％ハイポ液に3分浸して水洗し，aldehyde-fuchsin 液で約20分間染色したる後，アルコール次いで水で洗い，Weigert 鉄 hematoxylin 核染色及び Halmi 液[5]または Masson-Goldner 法で後染色を行なう。aldehyde-fuchsin 液（二宮変法）は原法の塩基性 fuchsin を2％に（Merk 製 Diamantfuchsin grosse Kristalle を使用），paraldehyde を4～6ccに増量したもので，調製後数日で使用可能となる。

6. 膵島β顆粒量の評価

染色標本のβ顆粒量を検鏡下に比較判定した。各標本の染色の良否に左右されることなく常に客観性を保ち得るよう，判定に際しては同一硝子上に貼付した三種の異なる実験膵について顆粒量の相対的序列を判定し，かつその組合せを変えることによりすべての膵が少なくとも3回以上の比較を受けるようにし，その成績を比較検討して綜合的に判定した。

実験成績

1. 12時間空腹後の家兎膵島亜鉛量

（a）正常家兎（10例）

一定条件下に飼育した家兎膵島亜鉛の50個の島についての Extinction の平均値は表2に示す如く，0.248から 0.306の間に分散し，10例の平均は 0.270で，Bernoulli の法則による平均値の標準偏差 σ_M は±0.003である．従つて $3\sigma_M<0.01$ であることから，本法による膵島亜鉛の定量は可能である．

（b）内臓神経切断家兎（4例）

表2．12時間空腹後の家兎膵島亜鉛量
（無処置家兎）

No.	測定島数	平均E	σ
1	50	0.248	0.038
2	50	0.250	0.051
3	50	0.252	0.033
4	50	0.261	0.065
5	50	0.265	0.046
6	50	0.270	0.032
7	50	0.276	0.050
8	50	0.280	0.048
9	50	0.289	0.022
10	50	0.306	0.017
	500	E_M 0.270	± 0.068
		σ_M	± 0.003
		$3\sigma_M$	<0.01

表3．12時間空腹後の家兎膵島亜鉛量
（内臓神経切断家兎）

No.	切断後の日数	測定島数	平均E	σ
11	2	50	0.254	0.053
12	2	50	0.276	0.048
13	3	50	0.248	0.060
14	5	50	0.263	0.024
	2～5	200	E_M±0.260	0.082
			σ_M	± 0.005
			$3\sigma_M$	< 0.017

両側の大小内臓神経を切断後2～5日目の家兎4例について，同様に12時間空腹後の膵島亜鉛量を検討した。表3に示す如く 0.248から 0.276の間に分布し，平均 0.260で正常群とほぼ同値であつた。

2. 迷走神経の電気刺激による膵島亜鉛量の変動

（a）末梢側断端の刺激（11例）

迷走神経を下顎部で切断し，その末梢側断端を電気刺激すると，膵島亜鉛は刺激と共に著しく減少したが，刺激終了と共に速かに回復した。すなわち，表4に示す如く，刺激開始後15分に平均 0.187（4例），刺激終了後10分に平均 0.284（4例），同じく1時間後に平均 0.278（3例）を示した。減少した膵島亜鉛を空腹時のそれと対比して図2及び図3に例示した。

（b）非切断刺激（14例）

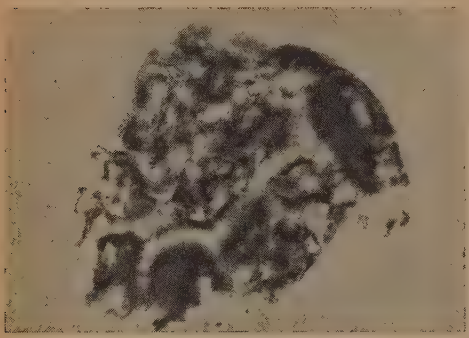


図2．家兎膵島の亜鉛染色
（E＝ 0.290）

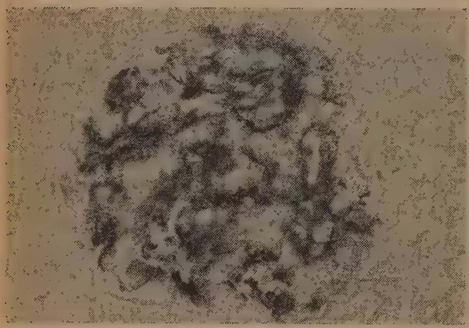


図3．家兎膵島の亜鉛染色
（E＝ 0.190）

表4．迷走神経の末梢側断端刺激による膵島亜鉛量の変動

刺激開始後15分		刺激終了後10分		同後1時間	
No.	平均E	No.	平均E	No.	平均E
15	0.222	19	0.328	23	0.322
16	0.194	20	0.292	24	0.263
17	0.172	21	0.264	25	0.248
18	0.159	22	0.252		
平均	0.187		0.284		0.278

これに反し，迷走神経を切断することなく下顎部で電気刺激すると，刺激終了後の亞鉛の回復が遅延した。すなわち，表5に示す如く刺激開始後15分に平均 0.188，刺激終了後10分に平均 0.195，同1～5時間に平均 0.175でいずれも減少を示し，8～24時間後には回復して平均 0.278であつた。

表5．迷走神経の非切断刺激による膵島亜鉛量の変動

刺激開始後15分		刺激終了後10分		同 1～5時間			同 8～24時間		
No.	平均E	No.	平均E	No.	(時)	平均E	No.	(時)	平均E
26	0.202	29	0.202	31	(3)	0.210	36	(24)	0.334
27	0.192	30	0.186	32	(5)	0.187	37	(8)	0.280
28	0.170			33	(1)	0.186	38	(24)	0.250
				34	(5)	0.148	39	(8)	0.249
				35	(1)	0.146			
平均	0.188		0.195			0.175			0.278

表6．迷走神経を刺激後切断して1時間目の膵島亜鉛量

刺激終了直後に切断		刺激終了1時間後に切断	
No.	平均E	No.	平均E
40	0.362	43	0.316
41	0.294	44	0.241
42	0.260	45	0.284
平均	0.306		0.280

表7．5% Cocain 塗布による迷走神経の遮断が膵島亜鉛量変動に及ぼす影響

Cocain 塗布後，中枢側迷走神経刺激直後		迷走神経刺激後，末梢側にCocain塗布後1時間	
No.	平均E	No.	平均E
46	0.244	48	0.254
47	0.270	49	0.279
平均	0.257		0.267

（c）　非切断刺激後切断（6例）

迷走神経を切断せずして刺激した後これを切断した場合の膵島亞鉛量は表6に示す如く，刺激終了直後に両側迷走神経を切断して1時間後には平均 0.306，刺激終了1時間後に切断した場合のそれは 0.280であり，正常群のそれに比し有意な差異はなかつた。すなわち，非切断迷走神経の刺激により長時間に亘り減少する膵島亞鉛量は該神経切断により速かに回復するものと考え得る成績を示した。

（d）　非切断刺激後 Cocain 塗布

刺激部位より末梢側に予め5% Cocain を塗布することにより，迷走神経刺激の効果は認められなかつた（2例）．迷走神経刺激後，末梢側に Cocain を塗布すれば上記切断と同じ効果があつ

表8．内臓神経切断家兎の迷走神経刺激による膵島亜鉛量の変動と迷走神経切断の影響

a. 末梢側断端刺激後1時間			b. 非切断刺激後1時間			c. 刺激終了直後切断1時間後		
No.	内臓神経切断後日数	平均E	No.	内臓神経切断後日数	平均E	No.	内臓神経切断後日数	平均E
50	2	0.180	54	3	0.162	57	3	0.186
51	3	0.220	55	5	0.204	58	3	0.212
52	3	0.182	56	5	0.194	59	5	0.184
53	5	0.205				60	5	0.230
平均		0.197			0.186			0.203

た（2例）．その成績は表7に示した．

3.　内臓神経切断家兎における迷走神経刺激による膵島亜鉛量の変動

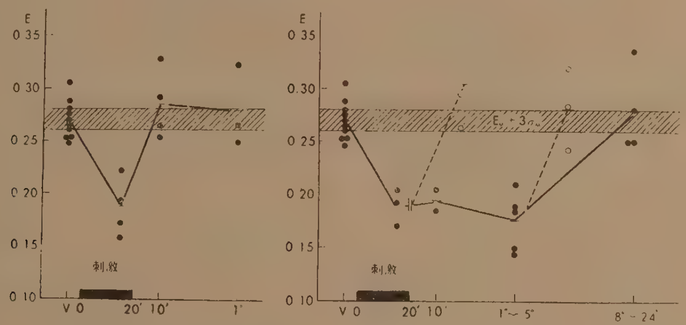
両側の大小内臓神経を切断後2〜5日目の膵島亜鉛量は無処置の正常家兎と同値を示した．このような家兎で同様の迷走神経刺激実験を行なつた．

（a）　迷走神経末梢側断端の刺激（4例）

内臓神経切断家兎では刺激終了1時間後の膵島亜鉛の平均は 0.197に止まり，内臓神経非切断家兎の場合のそれと明らかに相違した（表8a）．

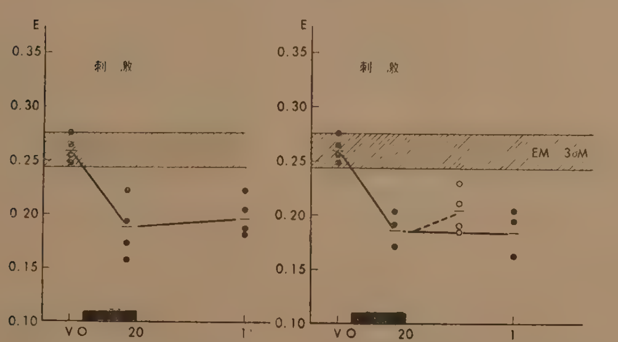
（b）　迷走神経の非切断刺激（3例）

迷走神経を切断せずして刺激後1時間の膵島亜鉛量は平均 0.186で，内臓神経非切断群と同程度の減少を示した（表8 b）．



A．両頸部迷走神経を切断しその末梢側断端を刺激　B．両頸部迷走神経を切断しないで刺激（---o刺激後切断して1時間目）

図4．迷走神経の刺激による膵島亜鉛の変動



A′．両頸部迷走神経を切断しその末梢側断端を刺激　B′．両頸部迷走神経を切断しないで刺激（---o刺激後切断して1時間目）

図5．迷走神経の刺激による膵島亜鉛の変動
内臓神経切断家兎

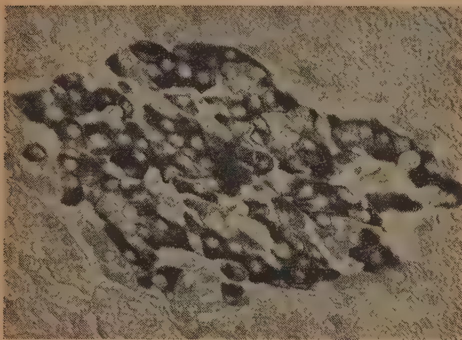


図6．12時間空腹後の家兎膵島（aldehyde-fuchsin, Halmi 染色× 500）

表9．実験膵（28例）の亜鉛量とβ顆粒量

No.	亜鉛量（平均E）	β顆粒量	No.	亜鉛量（平均E）	β顆粒量
1	0.248	＋	30	0.186	±
3	0.252	＋	33	0.186	±
4	0.261	±	34	0.148	±
6	0.270	＋	36	0.334	＋～卄
9	0.289	±	39	0.249	＋
11	0.254	±	40	0.362	卄
12	0.276	＋	43	0.316	＋
14	0.263	＋	44	0.241	＋
16	0.194	±～＋	45	0.284	＋
18	0.159	±	51	0.220	±
19	0.328	卄	53	0.205	±
21	0.264	±～＋	54	0.162	±～＋
23	0.322	卄	58	0.212	±
28	0.170	±	59	0.184	±

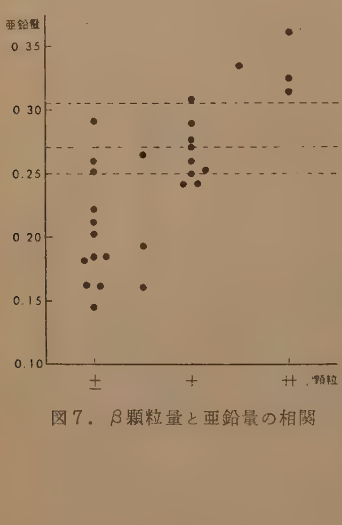


図7．β顆粒量と亜鉛量の相関

（c） 迷走神経の刺激後切断（4例）

迷走神経を刺激終了直後に切断した際には，1時間後の膵島亞鉛量は平均 0.203で，内臓神経非切断群と異なり低値を示した（表8 C）．

膵島亞鉛に関する以上の実験成績（Cocain 実験を除く）を一括図示すると図4及び図5の如くである．これを要約すれば，

1） 迷走神経刺激により膵島可染亞鉛は急激な減少を示し，刺激終了後も長時間低値を示した．

2） 迷走神経が切断されている場合には，膵島可染亞鉛は速かに回復する．

3） 予め内臓神経を切断しておけば，膵島可染亞鉛の急速な回復はみられない．

4. 膵島亞鉛量とβ顆粒量との相関

aldehyde-fuchsin 法の上記変法により，膵島β顆粒は図6の如く確実に染出される．28例の実験膵について，既述の方式で標本相互間のβ顆粒量の相対的序列を判定すると表9の如くであつた．図7は亞鉛とβ顆粒との相関を図示したものであつて，両者の間には正の相関が認められた．すなわちβ顆粒量±，±～＋，＋，＋～卄，卄をそれぞれ1，2，3，4，5と評点し亞鉛量との相関係数を求めてみると $r=0.78$ となり（ρ の95%信頼限界は $0.58 \leqq \rho \leqq 0.89$），かなり高度の相関を示した．

考　案

亞鉛の生理的作用の機序に関する具体的説明は，今日のところ，その補酵素的作用と移送機転に関する作用とに立脚し，いずれも亞鉛と蛋白との結合性に深い関連を求めたものである．前者については，酵素蛋白分子と固く結合し，酵素活性に不可欠の構成分子をなすいわゆるmetalloenzyme や，酵素とゆるく結合して酵素活性を上昇せしめるいわゆる zinc enzyme complex とがあり，更に酵素蛋白の形成に対する亞鉛の関与も実証されている．これに対し，亞鉛の移送機転に基づく生理的作用は，in vitro で蛋白の Imidazole 基やＳＨ基と結合する亞鉛の物理化学的性質に立脚していて，今日，Insulin や Glucagon と亞鉛

との関係に代表される如く，或種の生体現象をよく説明し得る仮説として，採用されている．

なかんずくInsulinに関しては，膵臓より抽出されたInsulin結晶が常に亜鉛を含むこと[6]が指摘されて以来，この亜鉛が単なる迷入に非ずしてInsulinと化学的に結合しており[7]，Insulinに一定量の亜鉛を加えればInsulinの作用が遅延すること[8]，この現象が亜鉛の蛋白結合性に基因するInsulin溶解度の低下によるものであること[9]等が判明して，亜鉛がβ細胞におけるInsulin貯蔵に何らかの形で関与しているとの想定が唱えられるに至つた．かかる時期にdithizoneによる亜鉛染色が創始され[10]，各種動物の膵島可染亜鉛を証明するに及び，上記想定に対する実験的検索が相次いで行なわれ，現在膵島亜鉛の意義に関する代表的見解[11]は，Insulinは亜鉛と難溶性複合体を形成して島内に貯蔵され，一定の放出刺激により亜鉛と解離し，溶性Insulinとなつて分泌されるものと想定している．その主たる論拠は，上記in vitroにおける亜鉛とInsulinとの結合性と，硬骨魚のBrockmann小体の超遠心分離分画中のInsulinと亜鉛とがほぼ類似の分布を示すこと[12]，ブドウ糖及びアドレナリン投与後は膵島亜鉛が減少を示し，飢餓時には増量するが[3]，これらは同様な処置を加えた際の膵島Insulin量の測定成績[13]に照らして，Insulin分泌の増大または低下による膵島Insulin量の減増であるとする等の解釈である．しかし今日，これらの諸論拠を詳細に検討してみると，知見と推論との間には未だ多大の懸隔を認めざるを得ない．例えば，ブドウ糖やアドレナリンの単一負荷後の膵Insulin量の変動に関する知見を欠き，加えてアドレナリン過血糖によるInsulin追加分泌に対しても否定的見解が表明されており[2]，終局的には，生体において確実にInsulin亜鉛複合体から亜鉛を解離せしめる機作によつて，Insulin分泌を促し得たとの報告もまた皆無である．上記推論は未だ客観的実証に乏しい仮説の段階にあることを認識せねばならない．翻つて生体内で膵島以外に証明される組織化学的可染亜鉛についてみれば，ウナギの尾部神経分泌系巨大細胞，ラッテ及びマウスの脊髄神経細胞，哺乳類大脳のhippocampus，ウニの卵細胞の核小体について可染亜鉛の存在が報告されているが，その生物学的意義は未だ不明に属し，生体内における可染亜鉛の意義の解明は未だ遠き憾を免れない．

さて著者は，急激な一過性Insulin分泌亢進が確認されている[2]迷走神経電気刺激下の膵島可染亜鉛の変動を追求し，刺激前値の約30%に及ぶ著明な減少を来たす事実を確認した．しかもこの膵島亜鉛の減少は可逆的であつて，迷走神経を切断することにより速かに刺激前値に復することを明らかにした．この成績は膵島可染亜鉛に対する神経性調節の存在を示すものであり，換言すればInsulin分泌に対する膵島亜鉛の調節的関与を示唆すると信じられる．以下その機作に関し若干の考察を加えたい．

従来膵島β顆粒の本態に関しては，抽出Insulin量と正の相関を示し[14]ブドウ糖[5]・下垂体前葉エキス[16]・Insulin[17]の負荷並びに長期に亘る飢餓[17]により，膵Insulin量の減少に伴なつて脱顆粒を見ることから，これを島内Insulinの表現と看做す意見と，これに賛同しつつもGomori法でInsulinをin vitroに染出し得ず[18]，またInsulin含有量の多いとされるInsulomaがβ顆粒を欠くこと[19]から，これをInsulinの前段階物質の表現と目する見解とがある．さらに一方では，これらの通説に反して，ブドウ糖やアドレナリン負荷後，可染亜鉛の減少を見る時期に，dithizone注入後採取した膵組織のβ顆粒量は不変に止まつたとの成績を得て，β顆粒の減少は非生理的な極端な刺激下におけるβ細胞の不可逆的疲弊の表現であつて，通常の生理的刺激下においてはかかる事なしと断じ，β顆粒はInsulin亜鉛複合体の担体に過ぎないとする少数の主張[3]もある．

著者はβ顆粒の染色法及び顆粒量評価方式に改良を加えた上で，dithizone注入前に採取した28例の膵尾片について検討し，β顆粒量と亜鉛量との間に正の相関を認め，しかもこの際のβ顆粒の

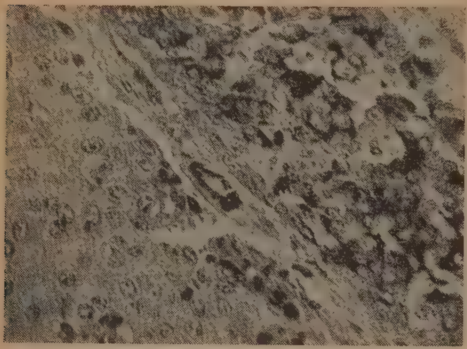


図8．膵島腺腫と隣接正常膵島の aldehyde-fuchsin 染色（× 500）
正常膵島（右上半）はβ顆粒を保有するのに反し，膵島腺腫（左下半）はこれを欠く．

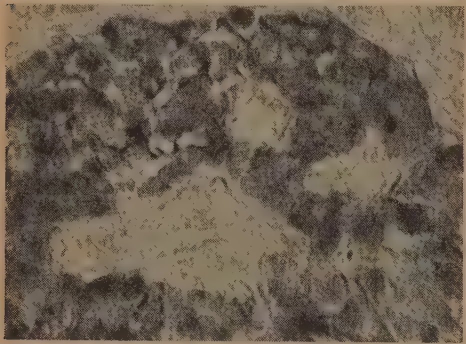


図9．正常部分の膵島亜鉛染色（岡本法× 500）
細胞質内にびまん性に亜鉛を染出する．

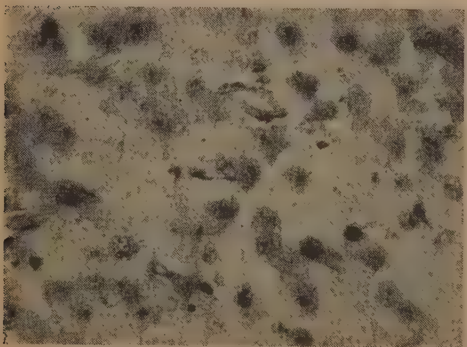


図10．膵島腺腫の亜鉛染色（岡本法× 500）
細胞質内に殆ど亜鉛を染出せず，核，特に核小体が強染する．

減少は可逆的であることを知つた．われわれは先に[20] Insulin 分泌性 Insuloma の切除標本について組織学的検索を行ない，隣接正常膵島が，正常な亜鉛及びβ顆粒染色を呈すのに反し，腺腫の細胞質内には両者を殆ど全く証明しないことを報じた（図8，9，10）．多量の Insulin 分泌を営む Insuloma においても亜鉛とβ顆粒が量的に平行していることは両顆粒間の相関の端的な表現と解され，家兎における成績を支持する所見である．β顆粒を以て島内 Insulin 保有の表現とする立場からすれば，かくの如き両顆粒の相関は Insulin 分泌に対する膵島可染亜鉛の意義として，その移送的機転により多くの可能性を啓くものであろう．

翻つてかかる見地から，家兎膵島亜鉛の変動を次の如く解することができる．

迷走神経刺激による膵島亜鉛の減少は島内保有 Insulin の減少を示し，迷走神経切断による亜鉛の速かな回復が内臓神経切断によつて阻止されることは，逆に Insulin 保有に対する内臓神経の関与を示唆するものと解し得る．また，迷走神経非切断刺激後長時間に亘り，亜鉛の回復が遅延することは，その機序において必ずしも明らかではないが，Insulin 保有過程に対する迷走・内臓両神経間の拮抗的平衡にその解釈を求めることも可能である．

同じ立場から亜鉛及びβ顆粒を欠如する膵島腺腫の Insulin 過分泌機転に関し，二通りの説明を行なうことができよう．その一は，両顆粒の欠如は Insulin 過分泌の結果であつて本来は正常の染色性を有すべきものが，何らかの機序による異常な過分泌により漸次保有 Insulin を喪失し，脱顆粒に至つたとする想定である．その二は，逆に顆粒の欠如を寧ろ過分泌の原因と看做すものであつて，顆粒欠如すなわち Insulin 貯蔵過程の脱落こそ膵島腺腫の機能上の本質的欠陥であり，その結果過分泌が招来されるとする想定である．これらの想定のいずれをも積極的に実証し得る知見は未だ得られていないが，家兎の膵島亜鉛が Insulin 分泌の神経性調節機序と極めて密接不可

分の関係にあるとの著者の得た成績は，かかる神経性調節が亜鉛の膵島内変動を介して具現される可能性を強く示唆するものと考えられ，膵島可染亜鉛並びに不染亜鉛に関する更に詳細な検索を期すゆえんである．

結　　論

Insulin 分泌の神経性調節機構における膵島亜鉛の意義を明らかにする目的で，家兎60羽を用い，急激な Insulin 分泌を招来する迷走神経の電気刺激による膵島可染亜鉛の変動を，dithizone 生体染色標本の顕微透過光量測定法により追究し，かつその変動に対する内臓神経の関与につき検索すると共に，従来膵島内 Insulin 保有を表現すると考えられている β 顆粒と亜鉛との量的相関につき検討し，次の成績を得た．

1）家兎の両下顎部迷走神経の非切断刺激により膵島可染亜鉛は著減し，刺激終了後も長時間に亘つて回復が遅延するが，この間，迷走神経を切断すれば可染亜鉛は速かに回復する．

2）家兎の両下顎部で切断した迷走神経の末梢側断端刺激によつても，膵島可染亜鉛は著減するが，刺激終了後は速かに回復する．

3）予め両側大小内臓神経を腹腔神経節直上で切断した家兎では，上記と同一操作による膵島可染亜鉛の速かな回復が見られない．

4）本実験における諸条件下の膵島可染亜鉛量と β 顆粒量との間には正の相関がある．

以上の成績から，膵島可染亜鉛は Insulin 分泌の神経性調節機序と密接不可分の関係にあつて，迷走神経刺激はこれを減少させ，その回復には内臓神経が関与していると結論され，Insulin 分泌の神経性調節の膵島局所における具現に可染亜鉛が関与している可能性が示唆された．

（本論文の要旨は日本内分泌学会東部部会昭和33年2月例会並びに第7回総会，日本内科学会第56回及び第57回講演会，第8回国際自律神経研究会日本支部会において発表した）．

文　　献

1）Warren, S. and LeCompte, P.M.: The Pathology of Diabetes Mellitus, Lea and Febiger, Philadelphia, 1952, p. 55. — 2）冲中重雄，葛谷信貞，小坂樹徳：日本内分泌学会誌，34：401, 1958. — 3）Wolff, H.P. et al.: Ztschr. ges. exp. Med. 126：390, 1955. — 4）二宮陸雄：阿部，小坂，吉村編著：膵臓と内分泌（基礎と臨床），p. 282協同医書，東京，1958. — 5）Halmi, N.S.: Stain Technol. 27：61, 1952. — 6）Scott, D.A.: Biochem. J. 28：1592, 1934. — 7）Scott, D.A. et al.: Biochem. J. 29：1048, 1935. — 8）Scott, D.A. et al.: J. Pharmacol. Exper. Ther. 55：206, 1935. — 9）Hallas-Møller, K. et al.: Science 116：394, 1952. — 10）岡本耕造：日本病理学会誌，32：99, 1942. — 11）Maske, H.: Experientia 11：122, 1955. — 12）Maske, H. et al.: Ztschr. Naturforsch. 11b: 407, 1956. — 13）Haist, R.E. et al.: Science 91: 410, 1940. — 14）Hartroft, W.S. et al.: Diabetes 4：1, 1955. — 15）Gomori, G. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 41:567, 1939. — 16）Young, F.G.: Brit. Med. J. 2：393, 1939. — 17）Nerenberg, S.T.: Amer. J. clin. Path. 23：340, 1953. — 18）Bangle, R.Jr.: Amer. J. Path. 32：349, 1956. — 19）Gomori, G.: Arch. Path. 36：217, 1943. — 20）冲中重雄ほか：最新医学，16：967, 1961.

ガスクロマトグラフィーによる動脈硬化患者血漿脂酸構成の研究

東京大学医学部冲中内科教室（指導　冲中重雄教授）
田　中　　圭，高　橋　善　弥　太

GASCHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF PLASMA FATTY ACID COMPOSITION IN ARTERIOSCLEROTIC PATIENTS

Kay TANAKA and Yoshiyata TAKAHASHI
The Third Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan
(Director: Prof. S. Okinaka)

概要　栄養学的見地より不飽和脂酸の抗粥状硬化性ないしは血清コレステロール低下作用が提唱されて以来，脂酸代謝と粥状硬化の関係が衆目を集めている．我々は，ガスクロマトグラフィーにより健常人及び動脈硬化性疾患々者血漿の脂酸を分析し，健常人においてはその脂酸構成がかなり一定性を保ち Homeostasis が保たれているが，動脈硬化群においては，リノール酸百分比が減少し，それを代償してオレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸が増加し，このため L/O比（リノール酸/オレイン酸比）が最も著明な変化を示す事を見出した．この様なリノール酸百分比の減少は，他の脂酸相互間の平衡状態の変化を来たし，血清コレステロール及び血漿総脂酸濃度も，リノール酸百分比と負相関を示す．しかし動脈硬化群においてもリノール酸の絶対的欠乏は存在せず，コレステロールもリノール酸濃度とは相関せず，総脂酸濃度はリノール酸濃度と正の相関を示した．この様にリノール酸の他の脂酸に対する比の変化が，粥状硬化発生の原因ないしその進展と密接な関連を有する事を論じた．

目　次

I. 緒　言

1941年 Snapper が北支及びオランダの食生活を比較検討し，中国人に動脈硬化症の少ない事とリノール酸摂取量の多い事との間の関連性を指摘して以来，粥状硬化症の成因と脂酸代謝の関係が注目されるようになつた．

Kinsell[1] は人に植物油を投与する事により血清コレステロール及び燐脂質濃度が低下する事を報じ， Bronte-Stewart[2] 等は，この血清脂質低下作用が植物油中の不飽和脂酸分画による事及び植物油中の飽和脂酸分画を与えると血清コレステロール値が上昇する事を実証した．

このように粥状硬化の成因と脂質代謝異常との関係についての焦点は，次第に脂酸代謝へと集まつて来た．

しかし以上に述べたような不飽和脂酸の血清コレステロール低下作用ないしは粥状硬化症防止作用については，未だ二，三の問題点が残されている．Kinsell 及び Sinclair[3] はこの作用を持つのはリノール酸及びアラキドン酸すなわち必須脂酸であるとし，他方 Ahrens[4] 等は，不飽和脂酸のコレステロール低下作用を規定するものは必須脂酸の含量ではなく，脂肪の全不飽和度，すなわち脂肪中の二重結合の総数であり特定の不飽和脂酸のみに血清コレステロール低下作用があるのではないと考えている．

ちなみに，“必須脂酸”とは1929年 Burr 及び Burr がネズミにおいて脂肪欠乏食によりおこる繁殖力低下，皮膚鱗屑化，尾部壊死及び腎機能低下がリノール酸及びアラキドン酸の投与により完全に回復し，他の脂酸により回復せぬ事より，この二つの脂酸を必須脂酸と名づけたのである．

このように脂酸代謝とコレステロール代謝の関連，ひいては粥状硬化発生の病態生理における各脂酸の役割が問題になつて来た．1955年 Hammond及びLundberg[6]により紫外部吸収法が血清中不飽和脂酸濃度の測定に導入され，脂質代謝研究に新しい方法がもたらされたが，この方法は二重結合が2個以上ある脂酸の測定に限られ，又同数の二重結合をもつ脂酸は炭素数の多少に拘らず一つのカテゴリーとしてしか測定されず，各個脂酸の分画測定は不可能である．このような方法論的な制約のため紫外部吸収法による実験成績は，限定された成果しかもたらす事ができなかつた．

又カラムクロマトグラフィーによる脂酸の分画測定を臨床的研究に応用する事は，方法論上不可能に近かつた．

1952年，James 及び Martin によりガスクロマトグラフィーが創案され，次いで血漿中脂酸の測定に応用し，冠硬化患者及び健常人の血漿脂酸構成の分析結果が発表されたが[7]，案に相違して両群の間に有意の差を見出す事はできなかつた．

我々は James 等の研究方法に二，三の欠陥を認めたので，これを是正した上でガスクロマトグラフィーにより動脈硬化患者及び健常人血漿の脂酸を分画測定し，動脈硬化症における脂質代謝異常の究明を試みると共に，日本人の脂質代謝の特殊性を明らかにせんとした．

II. 実験方法及び対象

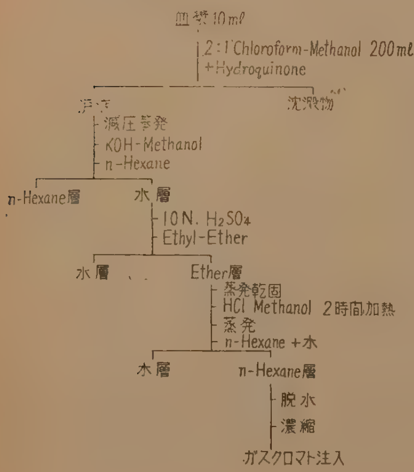
(1) 実験方法

(a) 脂酸の抽出及びメチル化

早朝空腹時血液10〜20mlを静脈より採血し，二重蓚酸塩で凝固を阻止して血漿を分離した．

分離した血漿の20倍量の2：1（V/V）クロロフォルム・メタノールにより血漿脂質を抽出し，同時に酸化防止のためハイドロキノン一刀尖を加え濾過する．濾液中の溶媒及び水分を水流ポンプにより減圧蒸発した後，10%メタノール性KOHにより脂質を鹸化し，分液漏斗にてn-Hexaneと振つて不鹸化物質を除去した後10N硫酸を加えて酸性にして脂酸を遊離せしめ，これをEthyl-Etherにて抽出する．この溶液よりEthyl-Etherを減圧下に完全に蒸発せしめた後に3%メタノール性塩酸(W/W)20mlを加え，水浴中にて溶媒を還流冷却しながら2時間加熱し脂酸をメチル化する．この際メチル化を完全にするために無水硫酸アルミニウムを一刀尖加えた．過剰のメタノールを減圧蒸発した後，脂酸メチル・エステルをn-Hexaneにより抽出し，窒素ガス流によりn-Hexaneを蒸発，除去した後，できるだけ早くガスクロマトに注入した．以上を表示すると第1表の如くである．

第1表．血漿脂酸メチル化の化学過程



(b) ガスクロマトグラフィー操作条件

われわれはコタキ製作所製のガスクロマト装置を使用した．

固定相は，固形担体としてC22，40〜60meshのものを用い，これに液相としてReoplex 400 (Geigy 社製) 30%(W/W)をふくませて用いた．カラムは内径4㎜，長さ3〜3.5mの銅製パイプにつめて使用し，カラム温度は200℃において分析を行なつた．

気相としてはヘリウムを用い，カラム流入口の圧力は2.5kg/cm²，流出口は大気圧で，流速は約100ml/min.である．

検出器としては，本実験当時わが国では熱伝導型のものしか利用できなかつた．

Detector Current：100 mA，Sensitivity：4mV とした．クロマトグラムの面積はプラニメーターにより測定した．

(c) 実験条件の検討

i) 各脂酸の同定

各飽和脂酸の炭素数を横軸にとり，それぞれの脂酸の保持時間の対数を縦軸にとると，一定条件においては図1のように直線関係が得られる．

不飽和脂酸は市販純品が少ないために，このような実験を行なう事はできなかつた．しかし条件

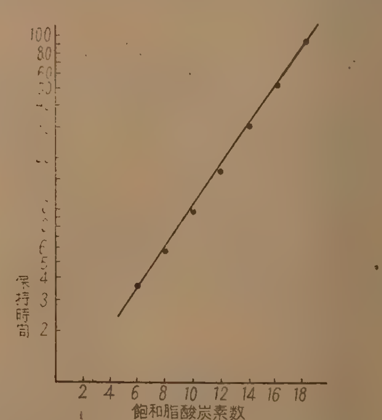


図1．飽和脂酸における鎖長と保持時間の関係

第2表．各脂酸の比保持時間

比保持時間（ステアリン酸を1.00とす）Reoplex 400	200℃
ミリスチン酸	0.33
パルミチン酸	0.58
パルミトオレイン酸	0.64
ステアリン酸	1.00
オレイン酸	1.10
リノール酸	1.29
アラキジン酸	1.76

が一定である場合，各脂酸の保持時間は相互に一定の関係が認められる。

第2表はステアリン酸の保持時間を1.00として各脂酸の保持時間を表したものである。

我々はこの数値を標準として各脂酸の同定を行なつた。

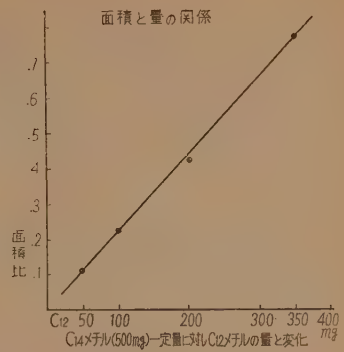
ii）　クロマトグラムの面積と注入脂酸量の関係

ガスクロマトグラフィーに脂酸メチル・エステルを注入するのには特殊な微量注入器を用いる必要があるが，厳密に一定量を注入する事は困難であるので，通常の意味の検量曲線を得る事は難かしい。このため我々は一定量のミリスチン酸に対し種々の割合にラウリン酸を加えた混合液数種をつくり，これをガスクロマトグラフィーに注入して，ミリスチン酸とラウリン酸のクロマトグラム上の面積比と注入量比の関係を検討した。

その結果，第2図の如く，両者の間にほゞ直線関係が認められた。尚ミリスチン酸及びラウリン酸を選んだのは市販品の純度が高いためである。

iii）　脂酸メチル化及びガスクロマトグラフィーの定量性についての検討

脂酸の水解及びメチル化の過程で収量がどの程度であるかを知るについては次の理由で困難がある。



第2図．クロマトグラムの面積と注入量の関係

（イ）　最後の過程において，n-Hexane を完全に除去したという証明がむつかしい。

（ロ）　n-Hexane を完全に除去する時，試料もかなり蒸発する可能性がある。

又ガスクロマトグラフィーの定量性を検討するために一定量を正確に注入する事が困難である事は前に述べた通りである。

そこでわれわれはこの両過程を通じての Recovery を検討するために，次のような実験を行なつた。すなわちC 14（ミリスチン酸メチル），C 16（パルミチン酸メチル）及びC 18（ステアリン酸メチル及びオレイン酸メチル5：1）のそれぞれの一定濃度のn-Hexane 溶液をつくり，まず対照としては各溶液の一定量ずつをとつて混合する。

他方C 16とC 18の溶液を上記の対照と同量ずつとつて溶媒を蒸発し，前記の水解，メチル化を行なつて n-Hexane 溶液になつたところでそれぞれにC 14溶液を対照と同量混合する。

第3表．化学操作の定量性とガスクロマトの再現性

	C_{14}	C_{16}	C_{18}
操作前	100	100	100
操作後	100	97.2	99.3
	100	96.7	98.8
	100	98.3	98.3
	100	97.2	94.4

第4表．同一血液の3分別定量成績

(%)

	カプリン酸	ラウリン酸	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトーオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	リノレイン酸	C_{20}不飽和酸	C_{20}飽和酸
No.1	trace	0.5	2.5	31.9	4.5	9.6	31.2	14.2	0	2.8	2.8
No.2	0.3	0.3	2.7	32.7	4.9	9.8	31.8	14.6	0	0.4	2.4
No.3	0.7	0.9	2.3	32.0	5.1	9.5	32.2	14.2	0	2.2	1.0

対照及び被操作溶液の溶媒を蒸発した後にガスクロマトに注入する．この場合対照においてはC14だけでなくC16，C18の分画も操作をうけていないので，この場合の各分画の面積比をそれぞれ100とすると，操作をうけた溶液ではC14は化学過程を経ず100であり，C16，C18の両分画のみ化学過程を経ているのでC14の面積に対する割合を見ると，化学過程における Recovery と共にガスクロマト器機の再現性をも知る事ができる．このような操作を4回行なつた成績は第3表の如くである．

この成績より化学過程における Recovery が非常によく，又ガスクロマトの再現性も良好である．

iv)　全過程を通じての再現性の検討

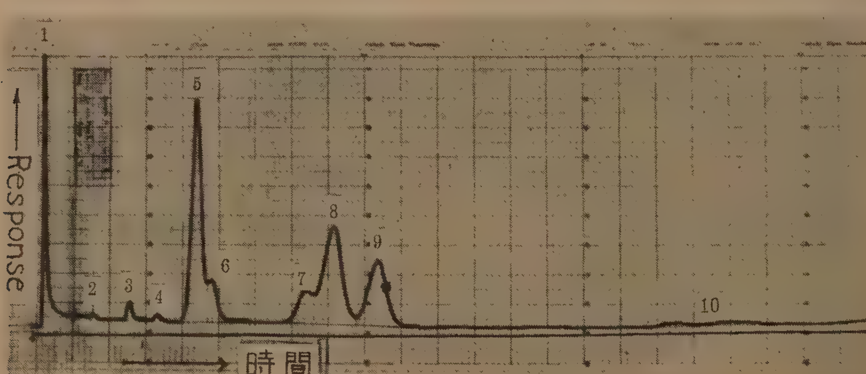
全過程を通じての再現性を検討するため，我々は同一人血液60ccを採血し，これを三つに分けてそれぞれについて別々に化学操作を行ない，ガスクロマトにて分析した．その結果は第4表に示す如くである．

左表の如く，ミリスチン酸からリノール酸にかけてはかなり良好な再現性が認められるが，カプリン酸，ラウリン酸，及びC20不飽和酸については再現性が低い．この理由としては，カプリン酸及びラウリン酸のメチルエステルはかなり沸点が低いために，n-Hexane を窒素ガス流により蒸発させる時にかなり同時に蒸発する事が考えられるのと，Peak が小さくて面積の正確な測定が難しいためと考えられる．又C20不飽和酸は Peak の幅が広い割合に高さが低く，なだらかとなり，このため基線の動揺の影響が非常に大きく入るためである．

(d)　内部標準法による定量

既に述べたように，ガスクロマトに一定量の試量を注入する事は困難であるのでクロマトグラムの面積を測定する事によつて各脂酸相互の比率を知る事はできるが，各個脂酸の絶対量を定量する事はできない．

しかし内部標準を使用する事により絶対量の定量が可能となる．われわれは多くの症例について，C20飽和酸であるアラキジン酸が正常及び病



第3図．アラキジン酸を加えぬ冠硬化患者血漿脂酸クロマトグラフ
1：溶媒，　2：ラウリン酸，　3：ミリスチン酸，　4：未定同，
5：パルミチン酸，　6：パルミトオレイン酸，　7：ステアリン酸，　8：オレイン酸，
9：リノール酸，　10：C_{20} 不飽和酸

第5表. 被検対象のうちわけ

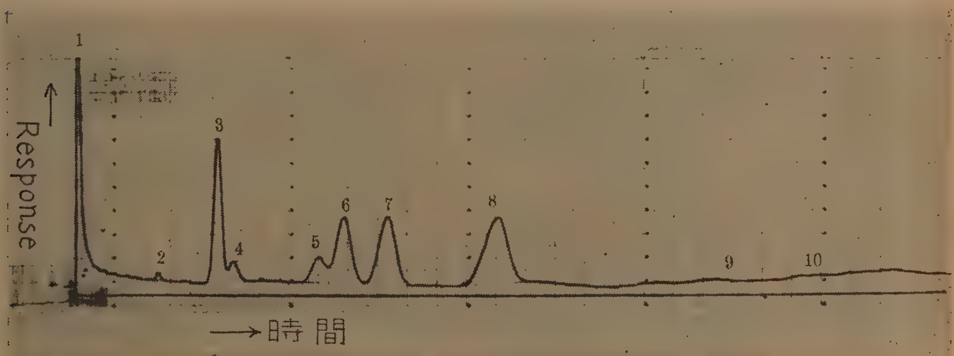
		男	女	計
健常人	40才以上	10	3	13
	40才以下	12	4	16
冠硬化症		24	9	33
脳血管障害		12	3	15
計		58	19	77

的人血漿にほとんど認められない事を確めた（第3図）ので，内部標準として合成アラキジン酸を用いた。

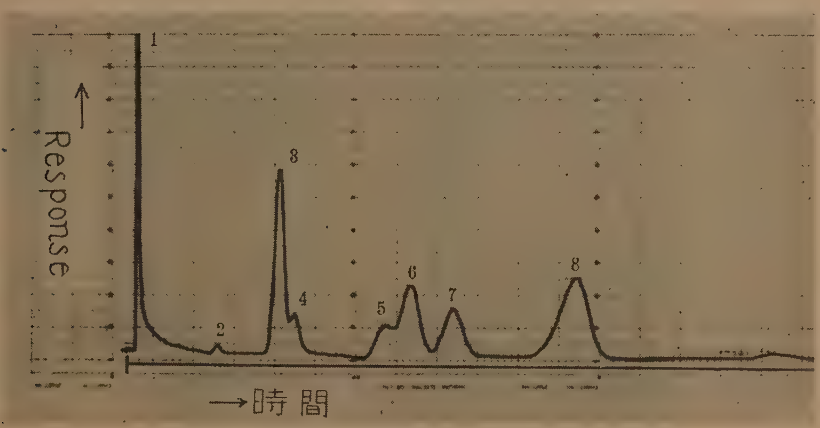
すなわち血漿 100ml につき，アラキジン酸 100mg の割合になるようにクロロフォルムメタノール抽出液に加え，各脂酸の血漿含量を測定した.

(2) 対　象

被検対象として，冠硬化症患者33例，脳血管障害患者15例，及び健常人29例（40才以上13例，40才以下16例），計77例につきその血漿脂酸構成を分析した。このうち男女のうちわけは第5表の通りである。



第4図. 健常者血漿脂酸クロマトグラム



第5図. 冠硬化患者血漿クロマトグラム

1：溶媒，　2：ミリスチン酸，　3：パルミチン酸，　4：パルミトオレイン酸，
5：ステアリン酸，　6：オレイン酸，　7：リノール酸，　8：アラキジン酸（内部標準として加う）
9：Eicosatrienoic Acid，　10：アラキドン酸

こゝで冠硬化症の診断は動脈硬化研究班協議会にて採用された診断基準に従い，脳血管障害患者としては主として脳血栓症患者を選び一部に脳出血患者(1例)をとつたが，この脳出血患者はその後死亡し，剖検により高度の粥状硬化の存在しているのを確認した。

尚上記の冠硬化診断基準では高血圧症で心電図異常のある患者はすべて（C）に入るが，後に高血圧症のみ又はこれに心電図上左室肥大のみを示すものを別にまとめて検討した。

健常人は40才以下は主として病院医師及び職員で何らの疾患なく，健康な生活を送つている人を選んだ。40才以上の群は，主として健康診断のため朝日生命成人病研究所にて精密検査をうけ，全く異常を認めなかつた人より採血し，その他は病院医師で何らの疾患もなく健康な生活を送つている人々より採血した。

III．実験成績

(1)　血漿脂酸構成比

健常者(図4)及び動脈硬化患者血漿中（図5）にはそれぞれの図に示したようにミリスチン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸，ステアリン酸，オレイン酸，リノール酸，C20不飽和酸を検出する事ができた。カプリン酸，ラウリン酸，リノレイン酸は含量が少なく，前章で検討した如く，定量性が確実でない．又炭素数20の不飽和酸はEicosatrienoic Acidとアラキドン酸の分離が充分でなく，又Peakが低くて，基線の動揺による影響が大きく前章にて検討したように定量性が充分でない．それ故今回の報告においてはカプリン酸，ラウリン酸，リノレイン酸及びC20不飽和酸は計算から除外し，以下の実験成績の検討においては定量性の確実な，ミリスチン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸，ステアリン酸，オレイン酸，リノール酸の6脂酸のみを分析の対象とした。この6脂酸は人血漿構成脂酸の90%以上を占めている。

（a）　健常人血漿脂酸構成比

i）　年令による変化

健常人脂酸構成比を百分率によつて表すと，40

第6表．健常人（40才以上）血漿脂酸構成（%）

氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミト・オレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
S S	♂	46	1.5	31.6	3.1	9.5	27.3	27.0
S.O.	♂	58	1.0	30.7	2.7	11.1	17.3	37.2
S.O.	♀	51	1.3	33.5	7.4	8.7	24.2	24.9
Y.T.	♂	40	1.9	27.1	5.7	7.7	27.6	30.0
K.K.	♂	41	1.4	30.1	5.1	5.8	27.4	30.2
T.M.	♂	41	1.4	·27.0	6.1	5.8	26.2	33.5
K.B.	♂	47	0.3	30.7	7.0	7.0	31.9	23.2
Y.M.	♂	47	1.4	26.8	4.9	16.2	26.1	24.6
K.K.	♀	42	1.2	26.6	6.8	9.0	17.5	38.9
S.T.	♂	54	0.4	26.4	2.6	6.2	26.4	37.9
H.U.	♀	48	0.6	28.6	3.7	8.7	24.8	33.5
T.T.	♂	47	1.9	29:5	9.3	10.1	24.5	24.7
T.I.	♂	55	1.2	29.0	5.3	6.9	18.0	39.6
平均		47	1.2 ±0.5	29.0 ±2.1	5.4 ±1.9	8.7 ±2.7	24.6 ±4.2	31.2 ±5.8

第7表．健常人（40才以下）血漿脂酸構成（%）

氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミト・オレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
T.T.	♂	25	0.8	29.9	4.7	7.3	28.2	29.1
M.S.	♂	29	1.7	33.8	5.0	12.0	22.7	24.8
Y.O.	♂	28	1.2	38.0	5.2	8.7	23.0	23.9
S.K.	♂	25	0.8	31.8	7.0	11.6	23.2	25.6
M.O.	♀	17	0.8	31.4	5.6	10.4	24.5	27.3
T.U.	♂	25	1.0	30.0	4.3	9.0	26.3	29.4
Y.M.	♂	25	1.2	31.0	3.0	7.7	25.8	31.3
Z.T.	♂	26	1.6	34.0	6.8	6.4	22.4	28.8
K.T.	♂	25	1.6	33.2	3.9	7.4	23.6	30.3
K.S.	♀	25	1.1	29.9	3.8	8.9	24.2	32.1
H.S.	♂	27	0.8	28.4	8.4	6.5	24.1	32.0
H.M.	♂	25	1.1	30.6	6.4	8.5	22.7	30.8
A.T.	♂	24	0.0	31.9	2.9	10.2	22.4	31.6
T.O.	♀	20	0.8	25.6	6.1	6.0	24.3	37.1
E.K.	♀	21	0.9	25.3	4.3	8.8	23.4	37.3
T.T.	♂	26	2.3	30.9	2.4	13.4	19.5	31.5
平均		25	1.2 ±0.4	31.0 ±3.0	5.0 ±1.6	8.9 ±2.1	23.8 ±1.9	30.2 ±3.6

才以上及び40才以下についてはそれぞれ第6表及び第7表の如くである。

両群において最も多く存在する脂酸はパルミチン酸(29.0〜31.0%)及びリノール酸（31.2〜30.2%）で，両脂酸がほゞ同量に存在する。これに次いで多いのはオレイン酸（24.6〜23.8%）であり，これにくらべるとステアリン酸（8.7〜8.9%）及びパルミトオレイン酸（5.4〜5.0%）はかなり少なく，ミリスチン酸は1%前後存在するのみである。

各脂酸について両群を比較すると，40才以上の群は40才以下に比し平均値においてパルミチン酸が少なく，リノール酸が少し多いように見えるが，これらの差は僅少のものであつて推計学的に無意であり意味をつけ難い。そして後述するようにこれらの差は，健常者と動脈硬化患者との間の偏倚とは逆方向のものであつて，少なくとも40才以上

第8表．健常人男女の血漿脂酸構成比較%

	性	例数	平均年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
40才以上	男	10	48	1.2 ±0.5	28.9 ±1.8	5.2 ±0.2	8.6 ±3.0	25.3 ±4.2	30.8 ±5.7
	女	3	47	1.0 ±0.3	29.6 ±2.9	6.0 ±1.6	8.8 ±0.1	22.2 ±3.3	32.4 ±5.7
40才以下	男	12	26	1.2 ±0.6	32.0 ±2.4	5.0 ±1.8	9.1 ±2.2	23.7 ±2.1	29.1 ±4.7
	女	4	21	0.9 ±0.1	28.1 ±2.6	5.0 ±0.9	8.5 ±1.6	24.1 ±0.4	33.5 ±4.1

の年令においても真の健常人においては動脈硬化症の母地となるような異常は存在せず，その脂酸代謝は，40才以下の若年者と本質的な差異はないと考えて良い．

ii）　男女差

各年代別に男女の血漿脂酸構成比を比較すると第8表の如くである．

リノール酸を除く他の5脂酸については，40才以上及び40才以下の両群において一定の男女差は認められない．しかしリノール酸は両群を通じて女子の方が多い．この事実は閉経期以前の女子は，男子にくらべて冠硬化発生頻度が著しく低い事と考え合せると興味深い成績である．しかし女子の例数が極めて少ないので，この事実が有意のものであるか否かについては今後更に検討が必要である．

小　括

1.　健常人40才以上と40才以下の両群の間で血漿脂酸構成の上に本質的な差異は認められなかつた．

2.　健常人女子においては男子に比して，リノール酸百分比が少し高いようであるが，女子の例数が少ないので更に検討を要する．

(b)　動脈硬化患者血漿脂酸構成比

冠硬化群及び脳血管障害群のそれぞれの血漿脂酸構成は，第9表，第10表に示す．

i）　健常人群との比較

これらを健常人群と比較すると，冠硬化群においてはミリスチン酸の比率が健常人に比して平均

第9表．冠硬化患者血漿脂酸構成（%）

氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	コレステロール	病型	血圧 mmHg
M.S.	♀	58	1.8	39.8	4.8	13.1	31.1	9.4	280	C_1	175/120
K.S	♂	65	0.8	31.0	7.6	10.1	35.9	14.6	220	A	174/108
M.N.	♀	54	2.7	37.6	9.9	9.5	27.4	12.9	338	A	190/110
K.O.	♀	40	1.2	36.4	7.0	8.5	30.6	16.4	283	C_1	212/76
R.T.	♂	60	1.3	27.9	11.4	5.8	34.4	19.2	248	A	94/56
R.A.	♂	60	1.8	31.4	7.5	7.1	33.2	19.0	276	A	164/104
K.H.	♂	48	0.3	31.2	9.5	6.9	32.9	19.2	238	B_3	232/120
H.S.	♂	57	0.9	36.1	6.8	10.8	27.3	18.2	168	A	144/88
G.K.	♂	79	2.6	37.9	5.6	9.5	26.3	18.1	218	C_3	—
M.I.	♀	54	1.7	35.6	4.7	9.5	28.7	19.8	280	B_1	127/72
R.Y.	♂	71	3.7	36.9	3.9	10.2	26.8	18.5	247	A	—
O.T.	♂	58	2.2	35.8	6.6	8.5	27.3	19.6	254	A	138/80
T.N	♂	57	1.4	34.7	5.8	9.5	27.9	20.7	235	B_1	220/110
I.H.	♂	51	2.2	34.9	5.1	8.3	28.1	21.4	224	A	130/72
I.K.	♂	71	2.4	37.2	4.8	9.6	26.0	20.0	232	B_2	136/96
S.S.	♀	53	0.9	34.0	5.2	11.6	27.0	21.3	212	B_1	150/94
T.I.	♂	56	1.4	32.7	5.7	10.0	28.0	22.3	212	A	180/—
Z.H.	♂	41	1.7	36.4	3.7	11.0	26.1	21.1	—	B_1	120/—
S.H	♂	66	0.5	30.9	7.5	7.3	29.0	24.8	270	B_1	200/98
T.G.	♀	54	1.8	32.2	6.0	5.8	28.9	25.3	192	C_1	130/80
S H.	♀	43	1.0	32.9	6.6	9.9	26.3	23.3	—	B_1	—
J.T.	♂	61	1.0	35.0	4.8	9.2	26.5	23.5	290	A	180/100
E.S.	♂	48	0.8	35.2	3.9	6.6	28.0	25.5	213	C_1	120/136
K.Y	♂	63	1.9	32.0	7.0	6.2	27.4	25.5	222	A	150/50
N.I.	♂	44	1.3	33.4	3.3	12.2	25.6	24.2	285	B_1	155/94
H.O.	♂	39	2.0	31.6	8.6	6.8	24.3	26.7	289	A	115/80
H.Y	♂	39	1.7	35.3	5.0	8.0	23.5	26.5	195	B_3	178/120
H.O	♂	65	2.1	28.1	4.1	7.9	26.0	31.8	165	A_1	210/120
K.M	♀	74	1.9	40.1	5.2	8.6	29.5	14.7	290	C_1	162/93
T.A.	♀	53	1.2	30.2	4.1	15.0	27.4	22.1	360	C_1	210/136
M N	♂	71	1.3	26.6	3.9	13.3	27.6	27.3	195	C_1	162/90
M K.	♂	61	0.8	28.5	9.5	3.2	25.2	32.8	—	C_1	180/100
S H.	♂	66	1.2	29.8	4.6	8.1	22.2	34.1	235	C_1	152/72
平均		57	1.6 ±0.7	33.6 ±3.4	6.1 ±2.0	9.0 ±2.4	28.0 ±2.9	21.8 ±5.4	246 ±45		

第10表．脳血管障害患者血漿脂酸構成

(%)

氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	コレステロール	血圧 mmHg
M.M.	♂	50	2.4	40.3	7.3	8.1	31.3	10.7	345	164/92
M.I.	♀	58	1.9	37.4	5.8	10.1	29.5	15.3	200	240/130
A.N.	♀	60	1.3	37.6	7.4	6.8	29.4	17.5	―	―
Y.T.	♂	74	0.7	32.5	5.2	5.5	34.6	21.6	154	188/144
Y.T.	♂	53	1.8	34.0	5.5	7.6	30.7	20.4	230	163/76
T.K.	♂	66	1.9	35.1	6.2	8.4	28.2	20.1	294	146/70
K.E.	♂	70	1.9	30.8	8.6	5.9	30.9	21.9	225	155/70
N.O.	♂	50	2.0	36.2	9.4	7.3	25.8	19.4	290	260/182
Y.O.	♂	58	0.9	34.7	6.7	9.4	27.2	21.1	225	140/70
R.M.	♂	71	0.7	29.9	8.6	4.6	31.0	25.2	291	182/100
K.H.	♀	72	2.2	38.7	6.3	10.9	22.5	19.4	290	160/82
S.M.	♂	70	0.4	33.3	3.6	10.3	28.1	24.3	152	240/130
T.K.	♂	57	1.3	33.6	5.1	7.5	27.3	25.3	180	192/140
U.A.	♂	58	1.0	32.2	6.4	4.7	28.0	27.8	274	220/120
I.U.	♂	61	0.7	31.5	5.7	7.9	27.1	27.1	218	140/90
平均		62	1.4 ±0.6	34.5 ±2.9	6.5 ±1.5	7.7 ±1.9	28.8 ±2.7	21.1 ±4.4	241 ± 56	

で 0.4%（約30%）増加しており，又脳血管障害群でも軽度に増加する傾向が認められる．しかしこれは推計学的に有意の差ではない．

パルミチン酸は冠硬化群及び脳血管障害群においてかなり増加している．これを40才以上の健常人群と比較するとそれぞれ 4.6%及び 5.5%増加しており，推計学的に有意である（いずれも P＜0.01)．前述のように健常人群の中で年令差があるが，これは有意でなく，又40才以上の群の方が少ないのである．

パルミトオレイン酸は冠硬化群及び脳血管障害群の両群において増加しているものが多く，平均値も高い．しかしこれを40才以上の健常群と比較すると，この上昇は有意の差ではない．

尚以後健常群との比較は，疾患群と年令的に近い理由で40才以上の群と比較する．健常群で40才以下と40才以上ではほとんど有意の差異もないので，これは妥当と考える．

ステアリン酸については，冠硬化群は健常者とほとんど差がないが，脳血管障害群で幾分低いものが多く，平均値も低下しているが有意の差ではない．

オレイン酸は冠硬化及び脳血管障害の両群において相当に増加している．このため，両群においてはリノール酸より多くなり，パルミチン酸に次いで多い脂酸となつている．健常群との差はいずれも P＜0.01で有意である．

動脈硬化群を健常群にくらべる時，最も大きい

第11表．血漿脂酸構成平均値の比較

(%)

	対象群	例数	平均年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
健常群	40才以上	13	47	1.2 ±0.5	29.0 ±2.1	5.4 ±1.9	8.7 ±2.7	24.6 ±4.2	31.2 ±5.8
	40才以下	16	25	1.2 ±0.4	31.0 ±3.0	5.0 ±1.6	8.9 ±2.1	23.8 ±1.9	30.2 ±3.6
動脈硬化群	冠硬化	33	57	1.6 ±0.7	33.6** ±3.4	6.1 ±2.0	9.0 ±2.4	28.0** ±2.9	21.8** ±4.5
	脳血管障害	15	62	1.4 + ±0.6	34.5** ±2.9	6.5 ±1.5	7.7 ±1.9	28.8** ±2.7	21.1** ±4.4

＊＊：40才以上健常群との比較 P＜0.01

変化はリノール酸に表われる．冠硬化群及び脳血管障害群共に約10%の減少を示し，もちろんこの差は推計学的に有意である（共に P＜0.01)．

以上の結果を表にして明示すると第11表の如くである．

すなわち動脈硬化群においては，リノール酸の著明な減少があり，オレイン酸，パルミチン酸がかなり増加し，パルミトオレイン酸，ミリスチン酸も少し増加する．ステアリン酸は不変か或は減少する．オレイン酸とパルミチン酸の増加は，リノール酸の減少に対する代償の如くに現われ，各

第12表．健常人（40才以上）脂酸比

氏名	性	年令	Po/P 比	O/S 比	L/O 比	不飽和酸/飽和酸 比	全不飽和度/飽和酸 比	C16/C18 比
S.S.	♂	46	0.10	2.88	0.99	1.35	1.98	0.94
S.O.	♂	58	0.09	1.57	2.15	1.34	2.21	1.18
S.O.	♀	51	0.22	2.80	1.03	1.30	1.87	1.49
Y.T.	♂	40	0.21	3.61	1.09	1.72	2.54	0.93
K.K.	♂	41	0.17	4.70	1.10	1.68	2.49	1.06
T.M.	♂	41	0.22	4.48	1.28	1.92	2.90	1.03
K.B.	♂	47	0.23	4.58	0.73	1.63	2.24	0.97
Y.M.	♀	47	0.18	1.61	0.95	1.25	1.81	0.75
K.K.	♂	42	0.26	1.94	2.23	1.72	2.71	1.26
S.T.	♀	54	0.10	4.29	1.43	2.03	3.18	0.89
H.V.	♂	48	0.13	2.86	1.35	1.64	2.52	0.96
T.T.	♂	47	0.31	2.42	1.01	1.41	2.49	1.12
T.I.	♂	55	0.18	2.59	2.20	1.70	2.76	1.38
平均		47	0.18 ±0.06	3.10 ±1.08	1.35 ±0.49	1.59 ±0.23	2.44 ±0.39	1.07 ±0.20

PO/P 比：パルミトオレイン酸/パルミチン酸比
O/S 比：オレイン酸/ステアリン酸比
L/O 比：リノール酸/オレイン酸比
不飽和酸/飽和酸比：（パルミトオレイン酸＋オレイン酸＋リノール酸)/(ミリスチン酸＋パルミチン酸＋ステアリン酸）比
全不飽和度/飽和酸比：（パルミトオレイン酸＋オレイン酸＋リノール酸×２)/(ミリスチン酸＋パルミチン酸＋ステアリン酸）比
C16/C18 比：(パルミチン酸＋パルミトオレイン酸)/(ステアリン酸＋オレイン酸）比
以下上記の記号による．

第13表．健常人（40才以下）脂酸比

氏名	性	年令	Po/P比	O/S比	L/O比	不飽和酸/飽和酸比	全不飽和酸/飽和酸比	C16/C18比
T.T.	♂	25	0.16	3.88	1.03	1.63	2.40	0.97
M.S.	♂	29	0.15	1.89	1.09	1.11	1.63	1.12
Y.O.	♂	28	0.14	2.64	1.04	1.09	1.59	1.36
S.K.	♂	25	0.22	2.00	1.10	1.26	1.84	1.11
M.O.	♀	17	0.18	2.35	1.11	1.35	1.99	1.06
T.U.	♂	25	0.14	2.92	1.12	1.50	2.24	0.97
Y.M.	♂	25	0.10	3.36	1.21	1.51	2.29	1.01
Z.T.	♂	26	0.26	3.51	1.29	1.38	2.07	1.42
K.T.	♂	25	0.12	3.19	1.29	1.37	2.09	1.16
K.S.	♀	25	0.13	2.73	1.32	1.51	2.31	1.02
H.S.	♂	27	0.29	3.73	1.33	1.81	2.70	1.20
H.M.	♂	25	0.21	2.68	1.36	1.49	2.26	1.19
A.T.	♂	24	0.29	2.20	1.41	1.32	2.05	1.07
T.O.	♀	20	0.24	4.03	1.52	2.08	3.23	1.05
E.K.	♀	21	0.17	2.66	1.59	1.86	2.92	0.92
T.T.	♂	26	0.08	1.46	1.62	1.15	1.82	1.01
平均		25	0.17 ±0.06	2.83 ±0.72	1.28 ±0.18	1.46 ±0.27	2.21 ±0.43	1.10 ±0.13

個の例についてこれを見てもリノール酸の少ない例においては，ステアリン酸及びリノール酸に対するオレイン酸及びパルミチン酸の比率が高く，クロマトグラムを一見するだけでほゞ正常人と動脈硬化患者のものを分ける事ができる位この特徴

第15表．脳血管障害患者脂酸比

氏名	性	年令	Po/P比	O/S比	L/O比	不飽和酸/飽和酸比	全不飽和酸/飽和酸比	C16/C18比	コレステロール	血圧 mmHg
M.M.	♂	50	0.18	3.88	0.34	0.97	1.18	1.21	345	164/92
M.I.	♀	58	0.16	2.93	0.52	1.02	1.33	1.09	200	240/130
A.N.	♀	60	0.20	4.32	0.60	1.20	1.57	1.24	—	—
Y.T.	♂	74	0.16	6.35	0.62	1.59	2.14	0.94	154	188/144
Y.T.	♂	53	0.16	4.04	0.67	1.30	1.77	1.03	230	163/76
T.K.	♂	66	0.18	3.35	0.71	1.20	1.64	1.13	294	146/70
K.E.	♂	70	0.28	5.22	0.71	1.59	2.36	1.07	225	155/70
N.O.	♂	50	0.26	3.54	0.75	1.20	1.63	1.38	290	260/182
Y.O.	♂	58	0.19	2.90	0.78	1.22	1.69	1.13	225	140/70
R.M.	♂	71	0.29	6.73	0.81	1.84	2.56	1.08	291	182/100
K.H.	♀	72	0.16	2.06	0.86	0.93	1.31	1.35	290	160/82
S.M.	♂	70	0.11	2.73	0.87	1.27	1.83	0.96	152	240/130
T.K.	♂	57	0.15	3.65	0.93	1.36	1.96	1.11	180	192/140
U.A.	♂	58	0.20	5.91	1.00	1.64	2.37	1.18	274	220/120
I.U.	♂	61	0.18	3.44	1.00	1.49	2.17	1.06	218	140/90
平均		62	0.19 ±0.05	4.07 ±1.34	0.74 ±0.17	1.32 ±0.26	1.82 ±0.39	1.13 ±0.12	241 ±56	

は著明なものである．

上述のリノール酸の減少に対するオレイン酸及びパルミチン酸の代償的増加が，単なる百分率上の算術的な代償関係でなく，代謝上の変化である事は後に詳述する．

このような代謝均衡の病的変化を明確に知るために，各脂酸間の種々の比をとつて健常人と動脈

第14表．冠硬化患者脂酸比

氏名	性	年令	Po/P比	O/S比	L/O比	不飽和酸/飽和酸比	全不飽和酸/飽和酸比	C16/C18比	コレステロール	病型	血圧 mmHg
M.S.	♀	58	0.12	2.37	0.30	0.83	1.00	1.01	280	C_1	175/120
K.S.	♂	65	0.24	3.54	0.41	1.39	1.74	1.84	220	A	174/108
M.N.	♀	54	0.26	2.88	0.47	1.01	1.27	1.29	338	C_1	190/110
K.O.	♀	40	0.19	3.61	0.54	1.17	1.53	1.11	283	A	212/76
R.T.	♂	60	0.41	5.89	0.56	1.86	2.40	0.98	248	A	94/56
R.A.	♂	60	0.24	4.69	0.57	1.48	1.95	0.97	276	B_3	164/104
K.H.	♂	48	0.31	4.75	0.59	1.60	2.10	1.02	238	A	232/120
H.S.	♂	57	0.19	2.53	0.67	1.09	1.47	1.13	169	C_3	144/88
G.K.	♂	79	0.15	2.78	0.69	1.00	1.36	1.22	218	B_1	—
M.I.	♀	54	0.13	3.03	0.69	1.14	1.56	1.05	280	A	127/72
R.Y.	♂	71	0.11	2.62	0.69	0.97	1.33	1.10	247	A	—
O.T.	♂	58	0.19	3.22	0.72	1.15	1.57	1.18	254	B_1	138/80
T.N.	♂	57	0.17	2.93	0.74	1.19	1.65	1.08	235	A	220/110
I.H.	♂	51	0.15	3.39	0.76	1.20	1.67	1.10	224	B_2	130/72
T.K.	♂	71	0.13	2.71	0.77	1.03	1.44	1.20	232	B_1	136/96
S.S.	♀	53	0.15	2.33	0.79	1.15	1.60	1.02	212	A	150/94
T.I.	♂	56	0.17	2.81	0.80	1.27	1.78	1.01	212	B_1	180/—
Z.H.	♂	41	0.10	2.36	0.81	1.04	1.47	1.08	—	B_1	120/—
S.H.	♂	66	0.24	3.96	0.86	1.58	2.22	1.06	270	B_1	200/98
T.G.	♀	54	0.19	4.97	0.87	1.51	2.15	1.10	192	C_1	130/80
S.H.	♀	43	0.20	2.67	0.89	1.28	1.82	1.09	—	B_1	—
T.T.	♂	61	0.14	2.87	0.89	1.21	1.73	1.11	290	A	180/110
E.S.	♂	48	0.11	4.24	0.91	1.35	1.95	1.13	213	C_1	120/136
K.Y.	♂	63	0.22	4.42	0.93	1.49	2.13	1.16	222	A	150/50
N.I.	♂	44	0.10	2.09	0.95	1.13	1.65	0.97	285	B_1	155/94
H.O.	♂	39	0.27	3.59	1.10	1.48	2.14	1.29	289	A	115/80
H.Y.	♂	39	0.14	2.95	1.13	1.22	1.81	1.28	195	B_3	178/120
H.O.	♂	65	0.15	3.30	1.22	1.62	2.60	0.95	165	A	210/136
K.M.	♀	74	0.13	3.42	0.50	0.98	1.27	1.19	290	C_1	162/93
T.A.	♀	53	0.14	1.83	0.81	1.16	1.63	0.81	360	C_1	210/136
M.N.	♂	71	0.15	2.07	0.99	1.43	2.09	0.75	195	C_1	162/90
M.K.	♂	61	0.33	7.94	1.30	2.08	3.09	1.33	—	C_1	180/100
S.H.	♂	66	0.15	2.75	1.53	1.56	2.43	1.14	235	C_1	152/72
平均		57	0.18 ±0.07	3.38 ±1.22	0.80 ±0.26	1.29 ±0.27	1.78 ±0.41	1.11 ±0.13	246 ± 45		

硬化群において，比較を試みた（第12〜15表）．

なお，全不飽和酸/飽和酸比は不飽和酸の百分比のみでなく，全脂酸中の二重結合数の増減を知るために用いたものであり，C16/C18比のC18の中からリノール酸を除いたのは，リノール酸が6脂酸の中で，体内で合成されぬ唯一の脂酸であり[8]，由来がすべて体外性であつて，他の脂酸と異なり生体の脂酸合成能力の制御をうけないからである．

この中で動脈硬化群において最も著明な変化を呈するものはL/O比である．各個の例についてL/O比を検討すると，健常群においては3例を除いてL/O比は1を越える．すなわちリノール酸の含量がオレイン酸のそれよりも多い．

これに反して，動脈硬化群においてはL/O比が1より大であるのは48例中5例に過ぎず，両群の間の重複は非常に少ない．冠硬化及び脳血管障害群において，40才以上健常人との差は$P<0.01$で有意である．

このようなリノール酸における大きい変化が存在するために，全不飽和度/飽和酸比も動脈硬化両群において，健常人に比して低い値を示し，この差も又，$P<0.01$で有意である．

不飽和酸/飽和酸比は，やはり動脈硬化両群において低く，前二者に比して著明ではないが，40才以上健常人群との差はいずれも$0.01<P<0.05$で有意である．

O/S比は動脈硬化群において高い傾向を示し，ステアリン酸→オレイン酸間の脱水素反応平衡が右の方に寄つている事を示すが，健常群との間の差は有意ではない．

PO/P比は健常群との間に差はみられない．C16/C18比にもほとんど変化はみられない．以上の結果を要約すると第16表の如くである．

第16表．脂酸比平均値比較

	対象群	例数	平均年令	Po/P 比	O/S 比	L/O 比	不飽和酸/飽和酸 比	全不飽和度/飽和酸 比	C16/C18 比
健常群	40才以上	13	47	0.18 ±0.06	3.10 ±1.08	1.35 ±0.49	1.59 ±0.23	2.44 ±0.39	1.07 ±0.20
	40才以下	16	25	0.17 ±0.06	2.83 ±0.72	1.28 ±0.18	1.46 ±0.27	2.21 ±0.43	1.10 ±0.13
動脈硬化群	冠硬化	33	57	0.18 ±0.07	3.38 ±1.22	0.80** ±0.26	1.29* ±0.27	1.78** ±0.41	1.11 ±0.13
	脳血管障害	15	62	0.19 ±0.05	4.07* ±1.34	0.74** ±0.17	1.32* ±0.26	1.82** ±0.39	1.13 ±0.12

＊＊：40才以上健常群との比較　$P<0.01$
＊：　〃　$0.01<P<0.05$

ii）病型，症状と脂酸構成の関連

冠硬化症と脳血管障害の比較；　この両群を比較する時，ステアリン酸の百分比が後者において低値を示し，従つてO/S比が，高いが有意の差ではない．他の脂酸比又は百分比で両者の間にはほとんど差は認められない．

冠硬化症の病型及び症状との関連；　冠硬化症の病型，心電図所見，症状初発よりの期間，自覚症状と脂酸構成との間には何らの相関も認められなかつた．

血圧との関係；　最高血圧値及び最低血圧値と脂酸構成各値との間には一定の相関はみられなかつた．冠硬化群のC群中で高血圧症と左室肥大心電図のみしか有しない例のみを取り出し，冠硬化群全体と比較すると，第17表の如くである．

すなわち高血圧群の値は冠硬化群の平均値とほとんど差が認められない．

コレステロール値との関連；　後に詳述する．

iii）小　括

1．冠硬化群と脳血管障害群の脂酸構成を比較すると，後者においてステアリン酸が低く，O/S比が高い傾向が認められたが，有意の差ではなかつた．その他では本質的な差異は認められなかつた．

2．正常群と動脈硬化群（冠硬化群及び脳血管障害群）とを比較すると，動脈硬化群においてはリノール酸百分比が低値を示し，この低下を代償するようにパルミチン酸及びオレイン酸の百分比が増加する．このためL/O比は動脈硬化群におい

第17表．高血圧症の脂酸構成

(%)

対象群	例数	平均年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
高血圧症	9	61	1.4 ±0.5	33.8 ±4.8	5.4 ±1.7	9.5 ±3.5	27.5 ±2.6	22.3 ±7.9
冠硬化症	33	57	1.6 ±0.7	33.6 ±3.4	6.1 ±2.0	9.0 ±2.4	28.0 ±2.9	21.8 ±4.5

て低い. 以上いずれも有意の差を示す. 又ステアリン酸は余り変化せぬかむしろ減少するため，動脈硬化群においてはO/S 比が上昇する傾向が認められるが，これは有意の差ではなかつた. 又動脈硬化群においては全不飽和度/飽和酸比が低下する.

3.　冠硬化症の諸症状，心電図所見と脂酸構成の間には，何らの相関も認めなかつた. 又高血圧患者で心電図上左室肥大を示すのみのものも，一般冠硬化患者とほゞ同様の脂酸構成異常を示す.

（c）　ドイツ人血漿脂酸構成との比較

われわれがこの実験成績を集計中，W. Schrade[9] 等の成績が発表されたが，冠硬化発生頻度の高い欧米人と，われわれ日本人の成績を比較するのは動脈硬化症発生の病態生理学上非常に興味のある事実である.

主な脂酸についてわれわれの 成績を　Schrade 等の成績と対比すると第18表，第19表の如くである. たゞし Schrade 等は以下の 6 脂酸の 他に含有量の少ない脂酸も含めて百分比を計算しているので，第18表の各脂酸の％数値は我々のものよりそれぞれ約10％少なくなつている.

又脂酸間の各種の比については Schrade 等は検討を加えてないので，われわれが彼らの成績より算出したものであり，これらの脂酸比については，われわれの成績と直接対比させる事が可能である.

血漿脂酸構成の上で最も大きい差異は，日本人に比してドイツ人はリノール酸の百分比が正常人においてもかなり低い事である. しかし日本人冠硬化群にくらべると，リノール酸の％がずつと高い（約10％高く評価する 必要がある 一前述）. 動脈硬化群においては，ドイツ人においてもリノール酸がかなり減少するが日本人ほどではない. ステアリン酸も少し低い. パルミチン酸は両国人共にほゞ同程度の値を示すが，ドイツ人においては，動脈硬化群における増加率が日本人に比して大である.

オレイン酸，パルミトオレイン酸，ミリスチン酸は正常群では日本人に比して相当に多く，殊に

第18表.　ドイツ人の成績との比較（血漿脂酸構成）

(％)

	対象群		例数	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸
健常人	日本人		29	1.2 ±0.5	30.1 ±2.6	5.2 ±1.8	8.8 ±2.4	24.1 ±3.6	30.6 ±4.7
	ドイツ人*		25	1.49	27.45	6.82	6.63	25.34	23.98
動脈硬化	日本人(冠硬化)		33	1.6 ±0.7	33.6 ±3.4	6.1 ±2.0	9.0 ±2.4	28.0 ±2.9	21.8 ±5.4
	ドイツ人	高脂血群*	26	1.62	32.15	8.83	6.42	27.45	17.64
		正脂血群*	7	1.57	28.91	8.52	5.44	26.59	21.59

* W. Schrade. et al.: Klin. Wschr. 38 : 126, 1960 より引用.

第19表.　ドイツ人との成績の比較（脂酸比）

	対象群	例数	Po/P 比	O/S 比	L/O 比	不飽和酸/飽和酸 比	全不飽和度/飽和酸 比	C16/C18 比
健常人	日本人	29	0.18 a1 ±0.06	2.95 b1 ±0.90	1.31 c1 ±0.36	1.52 d1 ±0.25	2.32 e1 ±0.41	1.09 f1 ±0.17
	ドイツ人	25	0.24 a2 ±0.09	4.23 b2 ±1.40	0.90 c2 ±0.18	1.59 d2 ±0.17	2.33 e2 ±0.40	1.09 f2 ±0.19
動脈硬化	日本人	33	0.18 a3 ±0.07	3.38 b3 ±1.22	0.80 c3 ±0.26	1.29 d3 ±0.27	1.78 e3 ±0.41	1.11 f3 ±0.13
	ドイツ人*（高脂血群 正脂血群）	33	0.28 a4 ±0.09	4.73 b4 ±1.34	0.69 c4 ±0.17	1.41 d4 ±0.27	1.88 e4 ±0.40	1.22 f4 ±0.17

* W. Schrade et al.: Klin. Wschr. 38 : 126, 1960より計算.

a_1 と a_2 : $P<0.01$　　d_1 と d_2　無意
a_3 と a_4 : $P<0.01$　　d_3 と d_4　無意
b_1 と b_2 : $P<0.01$　　e_1 と e_2　無意
b_3 と b_4 : $P<0.01$　　e_3 と e_4　無意
C_1 と C_2 : $P<0.01$　　f_1 と f_2　無意
C_3 と C_4 : $0.01<P<0.05$　　f_3 と f_4　$P<0.01$

パルミトオレイン酸は日本人の冠硬化群よりも高い値を示している. 動脈硬化群においては，ドイツ人ではオレイン酸の増加が少ないが，パルミトオレイン酸の増加が著しい.

以上日本人とドイツ人との間の血漿脂酸構成上の差異を明確にするために，各脂酸比を両国人で比較してみると第19表の如く，健常ドイツ人は健常日本人に比して L/O 比がかなり低いが，動脈硬化日本人よりは高い値を示している. 動脈硬化ドイツ人が健常ドイツ人に比して，低い L/O比をとる事は日本人と同様である.

その他の大きい差異としてはドイツ人においては，PO/P 比 O/S 比が，日本人に比して非常に高く，同じ炭素数の脂酸におけるsaturated→mono-unsaturated の脱水酸反応の平衡が右の方に強く傾いている事がわかる. それ故この傾向がリノー

ル酸の少ない傾向を代償するため，不飽和酸/飽和酸比は日独両国人において大きい差はないが，むしろ日本人において少し低い．しかし脂酸の二重結合の数を加味した全不飽和度/飽和酸比は，日本人とほぼ同じである．

以上の差異の他に注目すべき事実は，C16/C18比が正常群においては，日独両国人で差異がないにも拘らず，動脈硬化群ではドイツ人は日本人に比して高い値をとつているだけでなく，ドイツ人の健常人よりもかなり多くなつている．この事実は換言すれば，日本人においては，動脈硬化群におけるリノール酸の減少が，主にオレイン酸及びパルミチン酸，パルミトオレイン酸の増加でほゞ同量に補われているにも拘らず，ドイツ人においては主としてパルミチン酸及びパルミトオレイン酸の増加により補われ，オレイン酸は余り増加しないのである．

小　括

以上，日本人とドイツ人の血漿脂酸構成の差異を要約すると次の如くなる．

1. 健常ドイツ人は日本人に比してリノール酸の百分比が低く，オレイン酸が高く，正常日本人と動脈硬化日本人の中間に位するような脂酸構成をとる．

2. ドイツ人は日本人に比して，Mono-unsaturated Acid の比率が高い．

3. 日本人においては動脈硬化におけるリノール酸の減少が，C16酸及びC18酸がほゞ平等に代償するに拘らず，ドイツ人においては主としてC16分画の増加により補われる．

4. 不飽和酸/飽和酸比は，ドイツ人において少し高いが，ドイツ人においてはリノール酸百分比が低いため，全不飽和度/飽和酸比が日本人とほぼ同様である．

(2) 血漿脂酸濃度

以上において，われわれは健常人及び動脈硬化患者の血漿脂酸の相対比について述べて来たが，以下においては各脂酸の血漿濃度について述べる．

第20表．健常人脂酸濃度

mg/dl

	氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	総脂酸
40才以上	T.H.	♂	55	3	72	13	17	44	98	247
	T.I.	♂	47	5	73	23	25	60	61	247
	H.U.	♀	48	2	71	9	22	62	83	249
	S.T.	♂	54	1	34	3	8	34	49	129
	K.K.	♀	42	3	72	18	25	48	106	272
	Y.M.	♂	47	3	56	10	34	54	51	208
	K.B.	♂	47	1	133	30	30	138	100	432
	S.O.	♂	58	3	77	7	28	44	94	253
	S.S.	♂	46	6	112	11	34	97	97	357
	T.M.	♂	41	3	67	15	14	65	83	247
	K.M.	♂	41	4	85	15	17	78	86	285
	平均		48	3 ±1	77 ±24	14 ±7	23 ±8	66 ±28	83 ±19	266 ±74
40才以下	T.T.	♂	25	2	78	12	19	73	75	259
	T.U.	♂	25	3	73	11	22	65	75	253
	Y.M.	♂	25	3	70	7	18	58	71	227
	K.T.	♂	25	3	67	8	15	47	61	201
	K.S.	♀	25	4	111	14	33	90	119	384
	平均		25	3 ±1	80 ±16	10 ±3	21 ±6	67 ±14	80 ±20	265 ±63

実験方法の章で述べた如く，われわれは約半数の症例において内部標準としてアラキジン酸を用い，個々の血漿脂酸の濃度を測定した．

われわれが創始した内部標準法による測定は，Schrade 等が行なつたようにガスクロマトによる分画及び，総脂酸濃度の測定という二つの異なつた方法を組合せる方法よりも，個々の脂酸を直接定量し得る点で勝れていると考える．

(a) 健常人血漿脂酸濃度

健常人血漿脂酸濃度の値は第20表に示す．各脂酸濃度は比較的狭い範囲に分布している．

最も多い脂酸はリノール酸及びパルミチン酸で平均値においては，ほゞ同様であり，約80mg/dl である．これについで多いのはオレイン酸であり約70mg/dl，次いでステアリン酸で 21～23mg/dl である．パルミトオレイン酸は10～14mg/dl で，ミリスチン酸濃度は非常に低い．

40才以上の群と40才以下を比較するとほとんど差異は認められない．以上の6脂酸濃度の合計を総脂酸とすると，総脂酸は多くの例で 350mg/dl 以下であり，健常人においては 350mg/dl をこえるものは16例中3例である．

男女差については，女子例が少ないため今後検討を進めたい．

(b) 動脈硬化患者血漿脂酸濃度

冠硬化群及び脳血管障害群の成績はそれぞれ第

第21表. 冠硬化群脂酸濃度

mg/dl

	氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	総脂酸	コレステロール	病型
正脂血群	K.S.	♂	65	2	86	21	28	100	41	278	220	A
	R.T.	♂	60	3	65	26	14	80	44	232	248	A
	H.S.	♂	57	2	71	13	21	54	36	197	168	A
	M.I.	♀	54	4	82	11	21	66	45	229	280	B1
	R.Y.	♂	71	12	123	13	34	90	62	334	247	A
	T.N.	♂	57	3	84	14	23	68	50	249	235	B2
	T.I.	♂	56	4	90	16	27	77	62	276	212	A
	S.H.	♀	43	2	54	11	16	44	39	166		B1
	T.T.	♂	61	4	122	17	32	93	82	350	290	A
	H.Y.	♂	39	5	113	16	26	76	85	321	195	B3
	H.O.	♂	65	4	55	8	16	51	62	196	165	A
	S.S.	♀	53	2	80	12	24	63	50	231	212	B1
	T.A.	♀	53	3	75	11	37	68	55	249	360	C
	M.N.	♂	71	3	55	8	27	57	56	206	195	C
	E.S.	♂	48	2	74	8	14	59	53	210	213	C1
	平均		57	4 ±2	82 ±22	14 ±6	24 ±7	70 ±16	55 ±14	248 ±52	231 ±50	
過脂血群	M.N.	♀	54	14	198	52	50	144	68	526	338	A
	G.K.	♂	79	12	179	26	45	125	86	473	218	C3
	O.T.	♂	58	16	270	50	64	206	148	754	254	A
	I.H.	♂	51	8	125	18	30	100	76	357	224	A
	H.O.	♂	39	10	157	43	34	121	133	498	289	A
	K.M.	♀	74	14	283	37	61	211	104	743		C
	K.O.	♀	40	5	162	31	38	137	73	446	283	C
	M.S.	♀	58	5	137	26	45	114	68	395	280	C1
	平均		57	11 ±4	189 ±54	35 ±11	46 ±11	145 ±39	95 ±29	524 ±139	270 ±39	
総平均			57	6 ±4	119 ±63	21 ±13	32 ±14	96 ±48	69 ±28	344 ±160	244 ±49	

第22表. 脳血管障害群脂酸濃度

mg/dl

	氏名	性	年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	総脂酸	コレステロール
正脂血群	Y.T.	♂	74	2	93	15	16	99	62	287	154
	Y.T	♂	53	5	98	16	22	89	59	289	230
	N.O.	♂	50	6	123	32	25	88	66	340	290
	S.M.	♂	70	1	43	5	14	37	32	132	152
	平均		62	4 ±2	89 ±29	17 ±6	19 ±4	78 ±24	55 ±13	262 ±78	207 ±58
高脂血群	M.M.	♂	50	11	228	35	39	133	25	471	345
	A N.	♀	60	5	150	29	27	115	70	396	
	T K.	♂	66	11	143	34	46	155	111	500	294
	Y.O	♂	58	4	148	28	40	116	90	426	225
	K H.	♀	72	12	205	33	57	117	101	525	290
	T K.	♂	57	6	142	21	31	114	106	420	180
	平均		61	8 ±3	169 ±34	30 ±5	40 ±10	125 ±15	84 ±29	456 ±46	267 ±58
総平均			61	6 ±4	137 ±51	25 ±10	32 ±13	106 ±30	72 ±28	379 ±13	240 ±65

21表及び第22表の通である.

動脈硬化両群においては，それぞれの群について総脂酸濃度が 350mg/dl 以下の群と以上の群にわけ，それぞれを正脂血群及び高脂血群とした．冠硬化群23例中正脂血群15例，高脂血群8例，脳血管障害群10例中正脂血群4例，高脂血群6例である．

正常群に比して高脂血群に属する例数が多く，総脂酸平均値も動脈硬化両群において約 100mg/dl高く，殊に脳血管障害群では正常群との差が有意である．おのおのの正脂血群はほゞ正常値と等しい．

各個の脂酸について詳述すると，冠硬化群及び脳血管障害のリノール酸濃度平均値は72及び69mg/dlであり，正常人に比して少し低下している．これをそれぞれの正脂血群及び高脂血群について見ると，各高脂血群のリノール酸濃度は正常群とほぼ等しいか又は軽度に上昇しているに反し，正脂血群ではかなり低い値を示している．しかし両群共に正常値との重複がかなりにみられる．

オレイン酸濃度についての冠硬化及び脳血管障害両群の平均値は正常値をかなり上回っているが，殊に後者の上昇が多く，両群とも正常値と有意の差がみられる(0.01<P<0.05)．両群の正脂血群についてのオレイン酸濃度は，正常値とほぼ等しい値又は少し高値を示すが，過脂血群は非常な高値を示している．

パルミチン酸濃度についての冠硬化群及び脳血管障害群の平均値は，健常群よりもかなり上昇しそれぞれ0.01<P<0.05及びP<0.01で，40才以

第23表．血漿脂酸濃度平均値の比較

mg/dl

対象群			例数	平均年令	ミリスチン酸	パルミチン酸	パルミトオレイン酸	ステアリン酸	オレイン酸	リノール酸	総脂酸
健常群	40才以上		11	48	3 ±1	77 ±24	14 ±7	23 ±8	66 ±28	83 ±19	266 ±74
	40才以下		5	25	3 ±1	80 ±16	10 ±3	21 ±6	67 ±14	80 ±20	265 ±63
動脈硬化群	冠硬化	総平均	23	57	6* ±4	119* ±63	21 ±13	32 ±14	96* ±48	69 ±28	344 ±160
		正脂血群	15	57	4 ±2	82 ±22	14 ±6	24 ±7	70 ±16	55 ±14	248 ±52
		高脂血群	8	57	11 ±4	189 ±54	35 ±11	46 ±11	145 ±39	95 ±29	524 ±139
	脳血管障害	総平均	10	62	6* ±4	137** ±51	25* ±10	32 ±13	106* ±30	72 ±28	379* ±113
		正脂血群	4	61	4 ±2	89 ±29	17 ±6	19 ±4	78 ±24	55 ±13	262 ±78
		高脂血群	6	61	8 ±3	169 ±34	30 ±5	40 ±10	125 ±15	84 ±29	456 ±46

＊：40才以上健常群と比較して：0.01＜P＜0.05で有意
＊＊：　　　〃　　　P＜0.01〃

上健常人との間に有意の差を示す．それぞれの正脂血群及び高脂血群については，オレイン酸とほゞ同様の傾向を示している．

パルミトオレイン酸，及びミリスチン酸は濃度は低いが，オレイン酸及びパルミチン酸とほゞ同様の傾向が認められ，パルミトオレイン酸濃度平均値において，脳血管障害群は0.01＜P＜0.05で，40才以上健常人との間に有意の差を示し，ミリスチン酸濃度平均値は，冠硬化群において0.01＜P＜0.05，脳血管障害群において0.01＜P＜0.05で，40才以上健常人群との間に有意の差が認められる．

ステアリン酸についてもほゞ同様の傾向がみられるが，正常群との間に有意の差はみられない．

以上の結果を総括して表示すると第22表の如くである．

血漿脂酸濃度と冠硬化症病型の間には著明な関連はみられない．

以上各脂酸濃度の病的変化を，各脂酸相互の関連において綜合的に検討すると，冠硬化群及び脳血管障害群において，正脂血値を示すものはリノール酸のみが健常人に比して著しい低値を示すが，他の5脂酸は健常人とほとんど変らない濃度を示す．これに反して，高脂血値を示すものは，リノール酸はほゞ健常人と同値又は少し高値を示すが，他の5脂酸は著明な高値を示す．

コレステロール濃度については次項で詳述するが，高脂血群と正脂血群とを比較すると高脂血群に高い傾向が認められるが，総脂酸濃度ほど著しい差はない．

小　括

1）冠硬化群及び脳血管障害群において，平均値ではリノール酸濃度は健常人とほゞ等しい値を示すが，他の5脂酸はかなりの増加を示す．

2）動脈硬化両群をそれぞれの中で正脂血群及び高脂血群に分けて健常人群と平均値を比較すると，正脂血群においてはリノール酸濃度のみが低下するが，他の5脂酸濃度は正常値と等しく，高脂血群においては，リノール酸濃度は健常人群とほゞ等しいが，他の5脂酸は増加する．

（3）各個脂酸及びコレステロールの相互間の代謝的関連

（a）脂酸百分比間の相互関係

前々項において述べた如く，動脈硬化患者ではリノール酸の百分比が減少し，オレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸は増加する．このような傾向は単に平均値の上でそのようになるのでなく，各例についてリノール酸の減少が大きいほど，他の3脂酸の増加が大である．これらの相関を示すと第6～8図の如くになる．

いずれもリノール酸との間に著明な負相関を示し，それぞれ

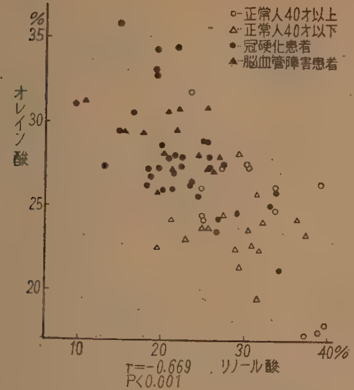
オレイン酸	P＜0.001
パルミチン酸	P＜0.001
パルミトオレイン酸	P＜0.001

である有意である．

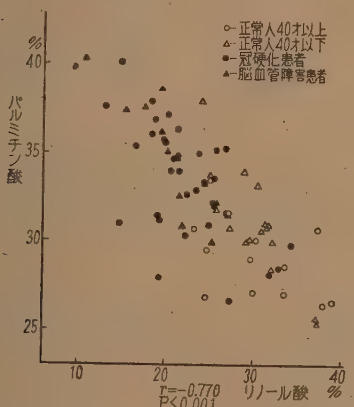
このようなリノール酸と他の3脂酸の間の負相関がリノール酸の百分比上の減少に伴なう単なる算術上の代償関係であるならば，ステアリン酸もリノール酸と負の相関を示すはずであるし，又オレイン酸とパルミチン酸の増加の間には，正の相関がみられるべきである．

しかるにリノール酸とステアリン酸の間には第9図の如く，何らの相関々係もみられない．

又パルミチン酸とオレイン酸の間には著明な相



第6図. リノール酸とオレイン酸（百分比）の相関

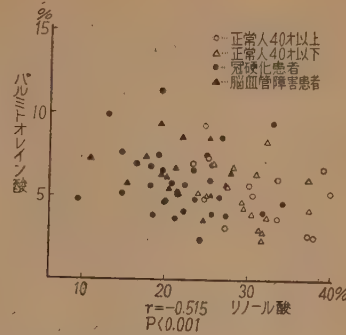


第7図. リノール酸とパルミチン酸（百分比）の相関

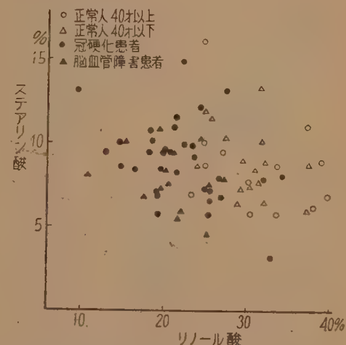
関はみられない（第10図）.

又脂酸濃度の検討の中で，動脈硬化群中リノール酸の増加しているものでも他の3脂酸はそれ以上に増加し，リノール酸の百分比の低くなつているものがかなり見られる．

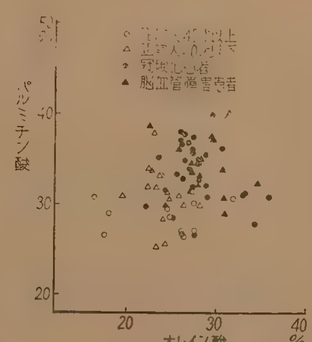
上述のようにこれらの脂酸百分比上の相関々係は単なる数学上の代償関係でなく，リノール酸の減少に伴なつて，オレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸が増加し，ステアリン酸は平均値の上ではほとんど変化が見られないというような相互の脂酸の関係は各個の脂酸の変化が生体の



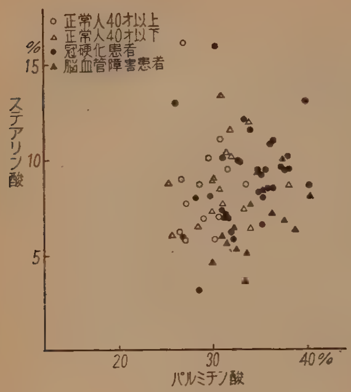
第8図. リノール酸とパルミトオレイン酸（百分比）の相関



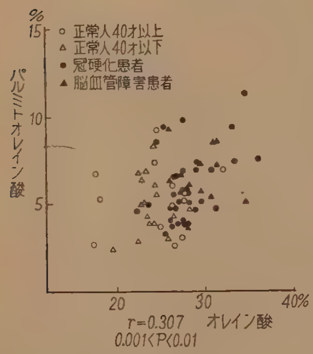
第9図. リノール酸とステアリン酸（百分比）の関係



第10図. パルミチン酸とオレイン酸（百分比）の関係



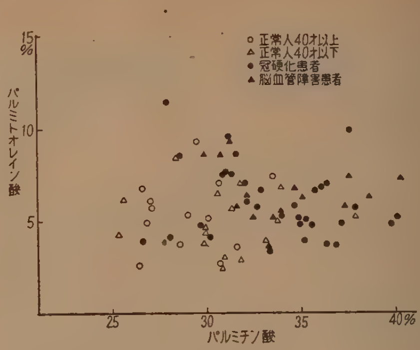
第11図．パルミチン酸とステアリン酸（百分比）の関係



第12図．パルミトオレイン酸とオレイン酸（百分比）の相関

代謝的調節の下に相互の関連の中で一定の方向に変化する事を考えさせる．

又C 16とC 18の飽和酸であるパルミチン酸とステアリン酸の間には，第11図の如く何らの相関々係もみられないが，C 16とC 18のそれぞれのMonoenoic Acid であるパルミトオレイン酸とオレイン酸の間には，第12図の如く著明な正相関が見られる．このように二つの Monoenoic Acid の増減の間に著明な相関のみられる事は，その代謝過程に共通の反応が存在し，両者共この反応の制禦をうけている事を考えしめる．



第13図．パルミトオレイン酸とパルミチン酸（百分比）の関係

パルミチン酸とパルミトオレイン酸の間には第13図の如く相関はみられない．

小　括

1）リノール酸とオレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸のそれぞれの百分比の間に負の相関がみとめられる．

2）このようなリノール酸と他の3脂酸の負相関は，単なる百分比上の数学的な代償関係でなく，生体代謝過程の調節によるものであると考えられる．

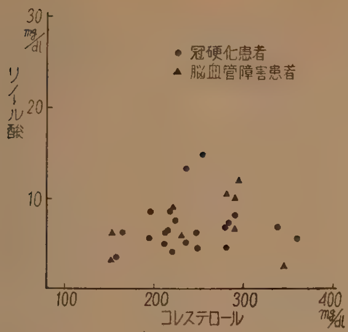
3）オレイン酸とパルミトオレイン酸の増減には正の相関がみられ，共通の代謝過程の存在が考えられる．

（b）　各脂酸，総脂酸，及び血清コレステロールの関係．

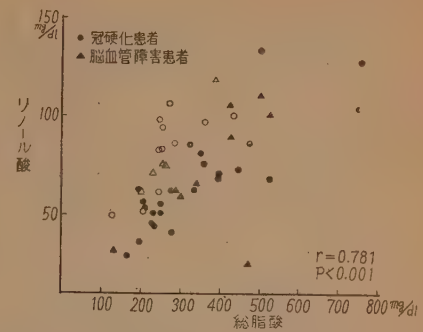
不飽和脂酸又は必須脂酸と動脈硬化症発生との因果関係が論じられると共に，血清コレステロール値とこれらの脂酸の関係が多く論じられているが，これらの実験のほとんどは各種油脂投与による血清コレステロールの変動を検討したものであつて，生体内におけるこれら脂酸とコレステロールの代謝動態の関係をみたものは少ない．

このような意味から血漿内各種脂酸とコレステロール及び総脂酸の関係をみる事は，動脈硬化症の成因乃至コレステロール代謝動態を推察する上で興味が深い．

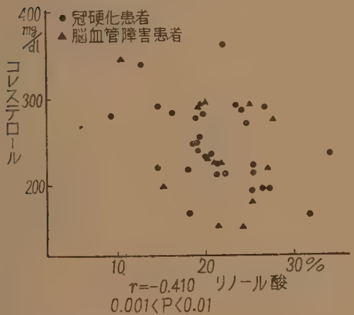
まず血清コレステロール濃度と血漿リノール酸



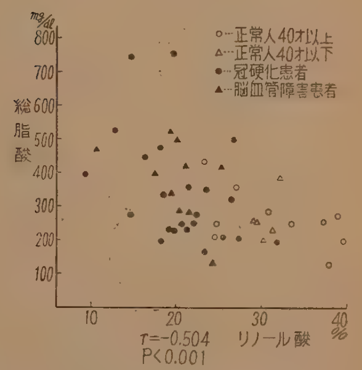
第14図．血清コレステロール濃度とリノール酸濃度（mg/dl）の関係



第16図．血漿総脂酸濃度とリノール酸濃度（mg/dl）の相関



第15図．血清コレステロール濃度とリノール酸（百分比）の相関

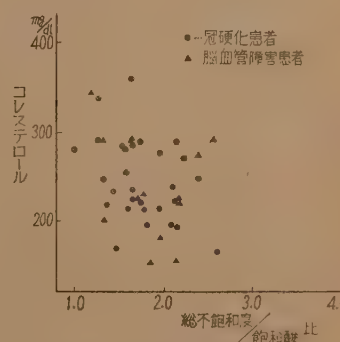


第17図．血漿総脂酸濃度とリノール酸（百分比）の相関

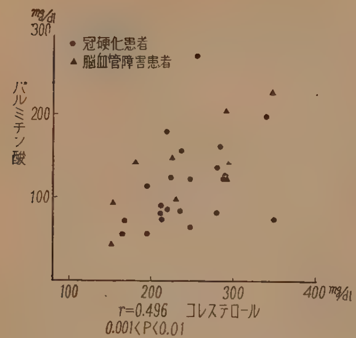
濃度の関係を見ると，第14図の如く一定の相関々係は見られない．これに反し，血清コレステロール濃度とリノール酸百分比の相関をみると第15図の如く，かなり著明な有意の負相関を示す．

すなわち以上の事実を換言すれば，血清コレステロール濃度はリノール酸の絶対量で左右されるものでなく，リノール酸の他の脂酸との比率によつて左右され，リノール酸の比率の多いものは血清コレステロール濃度が低い．

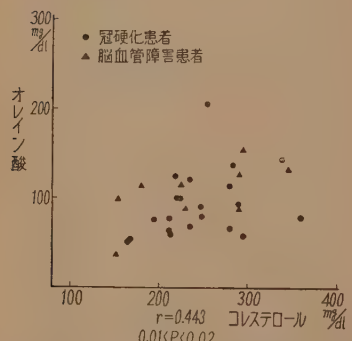
このような傾向は総脂酸の場合にはもつと著明に現われ，総脂酸濃度とリノール酸濃度は，第16図に見られるように強い正相関を示すが，リノール酸百分比とは第17図の如く，著明な負の相関を示す．



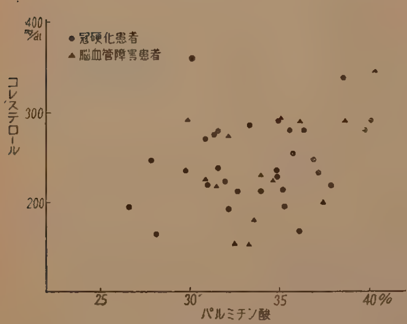
第18図．血清コレステロール濃度と総不飽和度/飽和酸比の関係



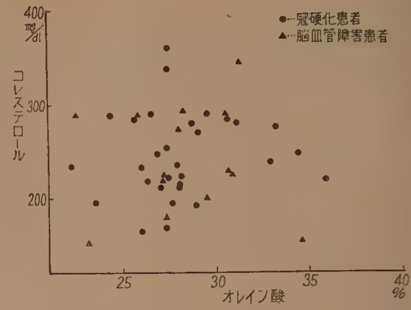
第19図．血清コレステロール濃度とパルミチン酸濃度mg/dlの相関



第20図．血清コレステロール濃度とオレイン酸濃度mg/dlの相関



第21図．血清コレステロール濃度とパルミチン酸（百分比）の関係



第22図．血清コレステロール濃度とオレイン酸（百分比）の関係

Ahrens[4] 等は，血清コレステロール濃度は必須脂酸量よりもむしろ Total Unsaturation により左右されると考えている．血清コレステロール濃度と総不飽和度/飽和酸比の関連を見ると，リノール酸百分比との間のような明らかな負の相関はみられない（第18図）．

一方パルミチン酸濃度及びオレイン酸濃度は血清コレステロールとの間に正相関を示す（第19図，第20図）．しかしおのおのの百分比とコレステロール濃度の間に有意の相関はみられない（第21，22図）．

小　括

1）血清コレステロール濃度は，リノール酸濃度との間に相関を示さず，リノール酸百分比と有意の負の相関を示す．このような傾向は総脂酸濃度の場合には更に著明で，リノール酸濃度とは正の相関を示し，リノール酸百分比とは負の相関を示す．

2）Ahrens の言うような，Total Unsaturation が血清コレステロール濃度を決める上で重要であるというような所見はみられず，1）で述べた如く，リノール酸百分比が重要である．

3）パルミチン酸，オレイン酸の濃度は血清コレステロール濃度と正相関を示すが，百分比は何らの相関も示さない．

IV．考　　案

緒言で述べた如く，人血漿脂酸が研究の対象と

される目的は，主として現在迄信じられている所の飽和脂酸の動脈硬化源性乃至は血清コレステロール上昇作用と，これに拮抗する不飽和脂酸の抗動脈源性或は血清コレステロール低下作用に関連して，動脈硬化発生機序乃至はこれに関連した脂質代謝異常の本態を明らかにする点にある。

1.　紫外部吸収法による成績とその批判

1955年に Hammond 及び Lundberg[6] によつて，Alkali-Isomerisation による紫外部吸収法が血漿不飽和脂酸の定量に応用されるようになる迄は，動脈硬化症と脂質代謝の関連は主として，

①　動脈及び血清のコレステロール定量，

②　コレステロール又は他の脂肪の投与による実験的動脈硬化症の作製，

③　各民族における動脈硬化症発生の頻度と，食習慣の関連についての公衆衛生学的検討，

④　植物油乃至は不飽和脂酸投与と血清コレステロール値の関係の追究，

に重点をおいて進められ，上記の如く飽和脂酸の動脈硬化源性乃至はコレステロール上昇作用と不飽和脂酸のこれに対する拮抗性が注目されるようになつた。

Hammond 及び Lundberg[6] は給血者，ガテマラ人及び粥状硬化症患者各8例について紫外部吸収法により血漿中不飽和脂酸を測定し，粥状硬化群においては Dienoic Acid 及び Tetraenoic Acid の百分比が低下するが，総脂酸量が増加するため，これらの高度不飽和脂酸の濃度は給血者と変らぬか又はかえつて増加する事を発表した。しかし彼らは食後3時間に採血しているので，食餌中脂肪の影響が問題となる。

Antonis[10] は粥状硬化症の少ない Bantu 人と同地方の同年令のヨーロッパ人及び動脈硬化患者血漿の不飽和脂酸量を測定し，Bantu 人は百分比においては Tetraenoic Acid のみが同年令のヨーロッパ人より高く，総脂酸濃度が非常に低いので，各高度不飽和酸の濃度は後者に比してむしろ低い事を報告している。又ヨーロッパ人について，冠血栓患者と正常者を比較すると百分比では Dienoic Acid のみが冠硬化群で低く，濃度で比較する時冠硬化群において Pentaenoic Acid 濃度が高かつた。

Schrade[11] 等も Hammond 等と同様，動脈硬化患者血清においては Dien 及び Tetraen の百分比は低下するが，血漿中濃度は低下せず，かえつて少し上昇する事を報告している。

しかしこれら紫外部吸収法による成績は，原理的に不飽和結合数を2個以上持つ脂酸のみしか測定し得ず，又不飽和結合の数という category で分画定量しうるのみで脂酸の炭素数は知る事ができないので，個々の脂酸を定量しているとはいえない。具体的に言えば，飽和脂酸及び Monoenoic Acid は直接定量する事ができず，又リノレイン酸と Eicosatrienoic Acid を區別する事ができない。このような欠点のために紫外部吸収法の成績は Dienoic Acid 及び Tetraenoic Acid 等の増減しか知る事ができず，複雑な脂酸代謝異常を研究する上で大きい不備があつた。

これに反してガスクロマトグラフによる脂酸の定量は，飽和脂酸及び Monoenoic Acid を含めて，脂酸を各個に定量し得るので脂酸代謝を研究する上で非常に有力な武器である。

2.　健常人脂酸構成及び動脈硬化患者における血漿脂酸構成異常

前章において述べた我々の成績を分析すると健常人群においては年令差を認めなかつた。これに関しては，われわれは40才以上の群を選ぶに当つて動脈硬化症の徴候及びその他の疾患の有無を厳密に診定し，血清コレステロール濃度の正常の者を選んだ事と関係があると思われる。

又女子においてリノール酸の百分比が高い傾向がみられたが，この事実は例数が少なくて確実とは言えないが，閉経期以前の女子は男子にくらべて冠硬化発生頻度の著しく低い事と考え合せて興味があるので，今後更に例数を重ねて検討する必要がある。

冠硬化と脳動脈硬化の本質については多少差異があり，冠動脈硬化は主として粥状硬化であるの

に反し，脳においては粥状硬化は主として脳底及び脳表面の比較的太い中等大動脈に見られ，脳内の細小動脈には脂質の沈着が少ないといわれている．しかし冠硬化患者と脳血管障害患者の血漿脂酸構成には顕著な差は認められず，健常者からの偏倚はほゞ同様であつた．われわれの選んだ脳血管障害例がほとんど脳血栓症の患者であるか又は剖検によつて高度の粥状硬化の認められた脳出血の例のみであつた事と関連があると考えられる．

動脈硬化群と健常群の脂酸構成百分比を比較する時，最も著明な変化を示すものはリノール酸であつて動脈硬化群では非常に低い値を示す．しかし血漿中リノール酸を濃度で健常群と比較する時，動脈硬化群においては低い値を示すものが正常群より多く，又平均値も正常群より少し低い値をとつているが，もちろん有意の差ではなく，動脈硬化群の約1/3は健常群平均値を上回つている．

この事実は紫外部吸収法による成績とほゞ一致しており，動脈硬化症患者に必須脂酸絶対量の欠乏が存在するとはいえない．

オレイン酸及びパルミチン酸は，動脈硬化群において百分比の上でも又血漿中濃度の上でもかなり増加している．この事はかなり特徴的ではあるが，動脈硬化群において約1/3は正常値を示す．パルミトオレイン酸及びミリスチン酸についてもほぼ同様である．

血漿総脂酸濃度も増加するものが多いが，正常域に止まるものがやはり約1/3位存在する．

前述の如く動脈硬化群の各血漿脂酸濃度の変化を綜合的に眺める時，リノール酸濃度が正常値を示す例においては，他の5脂酸が増加しており，リノール酸濃度の減少する例においては他の5脂酸濃度はほゞ正常値を示している．このようなリノール酸と他の脂酸の相互関係の変化を明確に表現するために最も変化の大きい L/O 比を検討してみると，動脈硬化群においては健常群に比して著明に低下しており，しかも両群の間に値の重複が少ない．従つて動脈硬化群は正常群とこの点において，すなわちリノール酸の他の脂酸に対する比率という点において，本質的に milieu interne が異なつているといえる．すなわち動脈硬化群における milieu interne の変化はリノール酸濃度の変化にあるのではなく，リノール酸のオレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸に対する比率の低下が本質的なものであり，このような比率の変化が，第16，17図で示したように，血清コレステロールの増加，総脂酸の増加等の脂肪代謝異常とも関連するのである．

3） リノール酸の生化学的意義

リノール酸は動物体内で合成されないという点で，他の脂酸とは全く異なつた代謝上の意義をもつている．すなわち Bernhard 及び Schoenheimer[12]は重水飼育ラッテにおいて，リノール酸中に重水素が入らない事を示し，又 Lipsky[8] 等は人に C14-acetate を注射し，血漿中リノール酸分画にはC 14が incorporate されず，パルミチン酸，ステアリン酸，オレイン酸には incorporate される事を示した．又 Burr 及び Burr[5] は，ネズミにおける脂肪欠乏による繁殖力低下，皮膚鱗屑化，尾部壊死，及び腎機能低下がリノール酸及びアラキドン酸の投与により完全に回復するが，他の脂酸の投与によつては回復しない事をみている．リノール酸等必須脂酸の欠乏症状は人の幼児においても認められている．

このようにリノール酸は，動物の代謝上の意義において他の5脂酸とは全く異なつた地位を占めている．James[13] 等は1959年に人赤血球内にてリノール酸も少量合成される事を報告したが，Fulco 及び Mead[14] はこれに疑問を持ち，8-11 Octadeca-dienoic Acid が合成されたのを見た可能性があるとしている．

いずれにしろ，動物体内のリノール酸はそのほとんどが動物体外に由来するものであり，他の5脂酸と異なつて体外より補給されなければならない．

4） 脂酸構成の代謝的調節とその異常

体内に入つたリノール酸は各人の食生活上の差異にも拘らず，健常人においては他の脂酸との構

成比が一定範囲内に入つており，動脈硬化群においては異なつた比ではあるが，又一定の構成を示している．このような事実はリノール酸の濃度が，単に体外からの補給量のみによつて決定されるのではなくて，各脂酸との関連において一定のHomeostasisを保つように代謝的調節をうけている事を示している．われわれは健常人に，通常の食事以外にリノール酸を多量に含むベニバナ油を毎日30g約1カ月間投与したが，血漿脂酸中のリノール酸百分率は大した変化を示さなかつた．

前章において述べたように，リノール酸の各脂酸に対する比率が動脈硬化症において変化しているが，動脈硬化症においてはこの脂酸のHomeostasisが異常を来たしている事は確実とみられ，逆に考えると，このような脂酸Homeostasisの異常が動脈硬化症の成因と密接な関連を持つであろう事は想像に難くない．

動脈硬化症における脂酸Homeostasisの異常は上述のようにわれわれの成績ではオレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸及びミリスチン酸に対するリノール酸の相対比の減少という型で表われ，これが同時に血清コレステロール増加及び総脂酸濃度上昇という他の脂質代謝異常につながつている事は前述の通りである．このような脂酸Homeostasisの変動は単にリノール酸の百分比が減少したために，他の脂酸の%が数学的に増加したものでない事は前章第3項に詳述した．

動脈硬化症における脂酸Homeostasisの異常は，上述のようにわれわれの成績ではオレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸に対するリノール酸の相対比の減少という型で現われ，他の脂酸濃度はほゞ正常であつて，リノール酸のみが減少するような型と，リノール酸の濃度はほゞ正常又は正常以上であつて，他の脂酸が増加しているという型のいずれの型態でもありうる．

以上に述べたように，動脈硬化患者において，血漿脂酸中のリノール酸の百分比の減少がみられるが，健常者と動脈硬化患者においてリノール酸の濃度には余り差異がない．この事実は前章第3項において述べた如く，血清コレステロール濃度及び血漿総脂酸濃度は，リノール酸の百分比と負相関を示すが，リノール酸濃度とは何らの相関を認めないか又は正相関を示すという事実と関連して興味が深い．

この事実は脂酸Homeostasisと他の脂質代謝乃至はその他の代謝動態との関連を暫見させるものである．

脂酸Homeostasisの変化が一定の傾向をもつて代謝的に調節されている事を示す例としては，第12図に示したように，オレイン酸の増加する時にはパルミトオレイン酸も平行して増加し，この相関は有意であるが，パルミトオレイン酸の増加は，第13図の如く，パルミチン酸の増加と無関係である．このようにパルミトオレイン酸とオレイン酸というC16及びC18におけるそれぞれのMonoenoic Acidが平行して増加するという事は，このような状態において，9－10脱水素反応が共通の反応として重要な役割を示していると考えられる．

パルミチン酸とオレイン酸の間に相関々係が存在しない事は（第10図），動脈硬化患者において，主としてパルミチン酸が増加する型とオレイン酸の増加する型とが存在する事を示唆しているように思われ，後述するようにドイツ人においては主としてパルミチン酸が増加するが，日本人においては，オレイン酸及びパルミチン酸の両者が増加する．

ステアリン酸の態度は，パルミチン酸，パルミトオレイン酸と異なり，リノール酸の百分比が減少しても，増加する事はなく，むしろ同時に減少する傾向を示すがこれはステアリン酸が，リノール酸と共に燐脂質分画に多く存在する事実と考え合せると興味深い．そしてステアリン酸のような体内合成が可能であつて，オレイン酸の前駆物質と考えられる脂酸が，オレイン酸と同時に増加せず，むしろ反対の方向をとり，O/S比が動脈硬化において上昇する傾向を示すのは，動脈硬化患者においてこれら体内合成の可能な脂酸間の平衡も正常とは変化している事を示している．

たゞこゝで注意を要するのは，動脈硬化症患者血漿にみられるL/O比の減少は，前に我々が報告

したように肝疾患においてもみられる事であるが[15]われわれは詳細に検討すれば，肝疾患患者血漿脂酸の Pattern と動脈硬化症患者のそれは區別できると考えている．しかしこのように他の疾患において，よく似た Pattern を示す事の意義は，よく考慮する必要がある．

5. 動脈硬化患者における脂酸構成異常の脂質化学的考察

以上のような動脈硬化患者の血漿脂酸構成の変化を脂質化学的に考察すると，Triglyceride はリノール酸が少なく，オレイン酸，パルミトオレイン酸，ミリスチン酸が多い．パルミチン酸も燐脂質分画に次いで多い．脂質各分画の構成脂酸に多少の変化があるが，われわれが先に指摘したように動脈硬化症患者血漿の脂酸構成の Pattern は Triglyceride分画の優勢を示唆しており[16]，Hallgren もこの点を指摘し，糖尿病性血管障害者にて高度不飽和脂酸の欠乏が重要なのでなく，Triglyceride の増量が重要な役割を果すとしている．又，Albrink 等は冠硬化患者における脂質の変化の中では，Triglycerideの増加が最も著明である事を報告している．

しかし考慮しなければならないのは，Cholesterol Ester，Triglyceride，Phospholipid 等の脂質各分画の構成比は，脂酸の構成比と密接な関係を有し，脂酸の構成によつて脂質各分画の構成が規定される面のある事である．

たとえば Borgstrom[17] 等は，パルミチン酸及びステアリン酸をネズミに投与し，乳糜の組成をしらべた所，パルミチン酸投与群では乳糜中に燐脂質が4％しか含有されなかつたにも拘らず，ステアリン酸投与群では11％も含有された事を報告している．ちなみに，ステアリン酸は燐脂質中に多く見出されるが，Triglyceride 及び Cholesterol-Ester 中には非常に含有量が少ない．

各脂質分画の脂酸に対する選択性が以上のように顕著である事実と，リノール酸が体内において合成されない事を考慮すると，以上のようなBorgstrom の実験結果と考え合せて，脂酸構成が A Priori に決定され，脂質各分画の構成比は，脂酸構成により規定される事が考えられる．すなわち動脈硬化患者血漿において Triglyceride が増加する事が本質的な変化なのではなく，脂酸構成 Pattern の変化が本質的な変化であり，Triglyceride の増量は，その単なる表現形式にすぎないとも考えられる．

6) 日本人とドイツ人の脂酸代謝の比較

日本人と欧米人において，粥状硬化発生頻度の著しく異なる事実は多くの研究者の注目する所であり，脂肪摂取の量と質の差異と，それに基づく脂質代謝の相違にその原因が求められている．

James[7] 等は血漿脂酸分析に初めてガスクロマトを応用し，健常人と冠硬化患者の血漿脂酸構成を比較したが，両者の間に本質的な差異を見出す事ができなかつた．このような結果になつたのは，アセトン溶性分画とアセトン不溶性分画にわけて脂酸構成をしらべたゝめと考えられる．

前述のようにわれわれの研究結果の集計中に Schrade 等が別個に健常人及び動脈硬化患者の血漿総脂質の脂酸構成分析を発表した．

われわれの成績を Schrade 等と比較した結果は前章第1項において述べた通りである．

ドイツ人は日本人に比して正常人において既にリノール酸百分比が低く，L/O 比は低値を示し，日本人の正常人と動脈硬化患者の中間値を示している．この事実は，ドイツ人においては日本人に比して粥状硬化発生頻度が高い事と関連して興味のある事実である．

又ドイツ人は正常人動脈硬化両群において，Saturated Acid に対する Monoenoic Acid の比率が高い．

このためドイツ人においては PO/P 比 O/S 比が日本人に比して極めて高く，日本人動脈硬化群より高くなつている．又リノール酸百分比減少と相まつて L/O 比が低下するが，前述のように日本人正常値と動脈硬化群の中間値を示している．このようにドイツ正常人の L/O 比が，日本人の正常人と動脈硬化群の中間にある事は興味のある

所見である。

以上のような相違は人種上の差異も考えられるが，ドイツ人の食餌中には，飽和酸及び Monoenoic Acid の多い動物性脂肪が多い事を考えると，食餌性の影響が大きいと考えられる。

このような Monoenoic Acid の増加によつてリノール酸の減少が代償せられるために，全不飽和度/飽和酸比は日本人とドイツ人の間ではほとんど差異がなく，それぞれの正常群と動脈硬化群の間では有意の差がみられる。このように全不飽和度が，日本人と動脈硬化発生頻度の高いドイツ人の間で差がなく，リノール酸百分比に大きい差がある事は Ahrens[4] 等がいうような，全不飽和度の重要性は考えられず，リノール酸百分比の方が重要であると考えられる。

この事実は，血清コレステロールとの相関でも知る事ができる。すなわち血清コレステロール濃度はリノール酸百分比とは負の相関を示すが，オレイン酸百分比とは相関せず，又全不飽和度/飽和酸比とも相関しない。

その他の点において認められる日本人とドイツ人との差は，動脈硬化症において，日本人ではリノール酸百分比の減少がオレイン酸とパルミチン酸の両者で代償されるのにくらべて，ドイツ人では主としてパルミチン酸の増加により代償される点である。

このような両国人間の差異を明確にするために，血漿脂酸のC16分画（パルミチン酸＋パルミトオレイン酸）と体内合成可能なC18分画（ステアリン酸＋オレイン酸）の比をとり，平均値をとつてみると，健常人においては，両国人間に差異が認められないが，動脈硬化群においては，日本人では健常群との間に差がないにも拘らず，ドイツ人では正常群に比してC16分画の比率が増加しており，この差は有意である（第19表）。このような差異が認みられる事は，脂質代謝上興味のある事実である。前述のようにドイツ人においては正常時に既に Monoenoic Acid の比率の多い事が，ドイツ人動脈硬化症において余りオレイン酸が増加しない事と関係があると考えられるがその他に生化学的に次のような事実がある。

Weinman 及び Chaikoff[19] 等によればネズミにおいてパルミチン酸はβ酸化により各位置の炭素はほとんど同時に酸化されるが，ステアリン酸の Carboxyl 端の2個の炭素は他の部分の16の炭素と異なり，この部分だけ早く酸化される，又ハツカネズミにおける生合成実験で，パルミチン酸の奇数炭素はほゞ同様に標識され，パルミチン酸のほとんどが 2C-Fragment より De-Novo に合成され，中級脂酸よりの Elongation がほとんど存在しないと考えられるに反し，ステアリン酸での Carboxyl 端は他の奇数炭素の3倍も標識され，パルミチン酸よりの Elongation が多いと考えられ，このElongationの際に必要な酵素は，他の脂酸合成系と異なり，ミトコンドリア中に存在するといわれる。ドイツ人における成績を分析すると，動脈硬化群においても正脂血値を示すものの C16/C18 比は平均 1.17で上昇が少ないにも拘らず，高脂血群においては平均1.23と上昇が著しい。又我々の成績においても高脂血群で平均1.13，正脂血群で1.09と高脂血群の方が高くなつている。

又測定方法が異なるため正確な比較はできないが，ドイツ人の総脂酸濃度が日本人に比して正常群，動脈硬化群共に著しく高い事実を考慮に入れると，ドイツ人動脈硬化患者，殊に高脂血群においては，C16迄の脂酸合成系（非ミトコンドリア系）とC16→C18のElongationに関与するミトコンドリア内合成系の反応速度の平衡が保たれず，脂酸合成系がC16において停滞している事が日本人とドイツ人の成績に差異を来した理由の一つとして考えられる。

殊にミトコンドリア内合成系が，リノール酸の重要な代謝経路の一つであるアラキドン酸合成における Elongation の段階においても必要である事実は興味深い。

7. 総　括

以上動脈硬化症血漿脂酸構成の変化とそれに関

連して，コレステロール代謝と脂酸代謝の関連及び脂酸相互の関連について論じ，そして又，粥状硬化発生頻度の異なる日本人とドイツ人の脂酸代謝の差異をのべた．

要約すると動脈硬化症患者には，リノール酸の他の脂酸に対する比率が減少するという型で現われる脂酸 Homeostasis の変化が主であり，これに関連して血清コレステロール又は総脂酸濃度の変化が現われる．

それではこのような脂酸 Homeostasis の変化は主として食餌性によりおこるか，或は生体代謝機構の変化によつておこるのであるか，いずれであろうか．現在においてはこれに対する明快な解答はない．ノルウェーにおける戰時中食糧事情の悪化した時の循環器疾患による死亡率の減少，アメリカに住む日本人が日本に住む人よりも冠硬化症の多い事実等は食餌性の影響が粥状硬化発生の上に大きい役割を果している事を示唆しており，脂酸代謝の上に重大な影響を及ぼしている事は想像に難くない．しかしかなり食生活の異なる人々の間にもそれぞれ粥状硬化の発生をみる事は生体代謝機構の個人差の多く存在する事を示している．このような代謝機構の上に食餌上の影響が加わつて，粥状硬化の発生が促進されると考えるのが妥当ではないかと考えられる．たとえば，脂肪中にリノール酸等の含有割合の少ない食餌を永年つづけている事は粥状硬化への代謝異常を促進する事は充分に考えられる事であり，我々の研究結果からみて，リノール酸含有比率の高い食餌は抗動脈硬化源性にはたらく事及び飽和及び Monoenoic Acid の多い食餌は脂酸代謝調節機構の上に大きい負荷となつて脂肪代謝異常を助長し，粥状硬化発生を助長するものと考えられる．

V．結　論

1) ガスクロマトグラフィーによる血漿脂酸分画測定法を検討し，充分な定量性を認めた．

又アラキジン酸内部標準による脂酸定量法を創始した．

2) 健常人脂酸構成比において，年令による差は認めなかつた．男女差については女子の方がリノール酸百分比が高い傾向が認められたが，更に例数をふやして検討してみる必要がある．

3) 動脈硬化性疾患において，冠硬化症と脳血管障害両群の間に，血漿脂酸構成の著明な差は認めなかつた．又各症状との間に関連を認めなかつた．両群とも健常群に比して，リノール酸百分比が低下し，オレイン酸，パルミチン酸，パルミトオレイン酸が増加する．従つて動脈硬化群においては，L/O 比の低下において健常群との間に最も著明な差を認めた．又 O/S 比も少し上昇する傾向が認められた．

4) 血漿中リノール酸濃度については，動脈硬化群では平均値において健常群より少し低い値を示すが，有意の差でなく，健常人より多いものも多い．動脈硬化症患者の血漿脂酸濃度については二つの型がある．すなわち，リノール酸濃度が正常より低いものにおいては，他の5脂酸濃度はほゞ正常値を示す．他方，リノール酸濃度が正常又はそれ以上の値を示すものは，他の5脂酸が増量し，いずれの場合にもリノール酸の他の5脂酸に対する比は低下している．

5) 以上より動脈硬化患者においてはリノール酸欠乏が存在するとはいえず，重要なのはリノール酸の他脂酸に対する比，殊に L/O 比の低下である事を証明した．

6) 血漿脂酸構成は代謝的調節によりかなりの定常性を持ち，Homeostasisを保つている．動脈硬化症患者におけるリノール酸百分比の低下は，他脂酸の代謝平衡異常を伴ない各脂酸の変動の間には一定の代謝的関連が存在する．

7) 血清コレステロール濃度及び血漿総脂酸濃度も，脂酸代謝との間に密接な関連を示し，両者ともリノール酸百分比と負の相関を示すが，リノール酸濃度との間には前者は相関はなく，後者は正相関を示した．以上より血清コレステロール及び血漿総脂酸濃度はリノール酸百分比と密接な関係を有する事が判明した．

8) 動脈硬化症患者にみられる脂酸構成 Patte-

rnより Triglyceride の比較的増量が推定されるが，このような脂質各分画間の比の決定はむしろ，脂酸構成比に従属するものであり，脂酸構成 Pattern の変化が本質的な変化であると考えられる事を述べた。

9） ドイツ人脂酸構成比と比較を行ない，日本人とドイツ人の間に二，三の脂酸代謝上の相異を指摘し，考察を加えた。

参考文献

1) Kinsell, L.W. et al.: J. Clin. Endocrinol. 12: 909, 1952. — 2) Bronte-Stewart, B. et al.: Lancet 1 : 521, 1956. — 3) Kinsell, L.W. and H. M. Sinclair: Lancet 1 : 883, 1957. — 4) Ahrens, E.H. Jr.: Am. Journ. Med. 23 : 76, 1957. — 5) Burr, G.O. and M.M. Burr: J. Biol. Chem. 86 : 587, 1930. — 6) Hammond, E.G. and W.O. Lundberg: Arch. Biochem. Biophys. 57 : 517, 1955. — 7) James, A.T. et al.: Lancet 1 : 705, 1957. — 8) Lipsky, S.R. et al.: J. Clin. Invest. 36 : 233, 1957. — 9) Schrade, W. et al.: Klin. Wschr. 38 : 126, 1960. — 10) Antonis, A.: In Essential Fatty Acids, ed. by H.M. Sinclair Butterworth scientific pub. pp. 158—167, 1958. — 11) Schrade, W. et al.: Schweiz. Med. Wschr. 89 : 117, 1959. — 12) Bernhard, K. and R. Schoenheimer: Journ. Biol. Chem. 133 : 707, 1940. — 13) James, A.T. et al.: Biochem. Journ. 73: 106, 1959. — 14) Fulco, A.J. and J.F. Mead: Journ. Biol. Chem. 235 : 3379, 1960. — 15) 冲中，高橋等：肝臓，2 : 185, 1960. — 16) 冲中，高橋：電気泳動学会シンポジウムにおける講演，1959. — 17) Borgstrom, B.: Acta. Physiol. Scand. 25: 315, 1952. — 18) Borgstrom, B.: Acta. Physiol. Scand. 25 : 291, 1952. — 19) Weinman, E.O. et al.: Journ. Biol. Chem. 191 : 523, 1951. — 20) Dauben, W.C. et al.: J. Am. Chem. Soc. 75: 2347, 1953.

血清ヒスチダーゼ活性測定の意義に関する実験的並びに臨床的研究

北海道大学医学部第三内科学教室

高杉年雄, 常松潔

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SERUM HISTIDASE ACTIVITY

Toshio TAKASUGI and Kiyoshi TSUNEMATSU

The 3rd Department of Internal Medicine,
Hokkaidō University School of Medicine
(Prof.: T. Takasugi)

概要 肝疾患時傷害肝細胞より血中に逸脱する酵素を測定して，その診断に役立てようとする試みは transaminase 以来数多いが，最近肝に特異的に存在する酵素の血中活性上昇を証明して肝疾患をより正確に診断しようとする動きがある．われわれもほとんど肝のみに存在する histidase をこの目的に応用した．まず血清 histidase 活性測定法を考案し，これを用いて諸種肝疾患並びに実験的肝傷害におけるその変動を観察した．正常人および肝疾患以外の患者の血清には histidase 活性はほとんど証明されず，これに反し急性肝炎では著しく上昇，慢性肝炎，肝硬変では活動性進行性の時期に上昇，肝癌では特に転移性のものに上昇傾向を認め，又胆道疾患では多くは正常範囲に止まるが，肝細胞傷害が起これば上昇する．実験的肝傷害でもこれらを裏付ける結果を得た．血清 histidase の変動は transaminase とよく相関するが，肝細胞傷害の有無をより特異的に表現するものである．

緒　言

1908年 Wohlgemuth が血清 amylase 値の測定を急性膵炎の補助的診断法として用いて以来，酵素化学の急速な進歩とあいまつて血清酵素の測定は諸種疾患の診断にひろく応用されるに至つた．特に1954年 La Due らが心筋硬塞患者において血清 transaminase 活性が著明に上昇することを報告して注目を集めて以来，この傾向は特に著しく，極めて多数の酵素がその診断的意義を検討され又利用されている．

われわれ[1] もさきに"肝疾患の診断"として，主にこの分野において広範な研究を行ない報告した．

血清酵素活性変動の機序についてはいくつかの因子が考えられ未だ不明の点が多いとはいえ，活性上昇を来たすものについては alkaline phosphatase その他数種の酵素を除き，罹患臓器細胞よりの逸脱がその主要なものと考えられている．

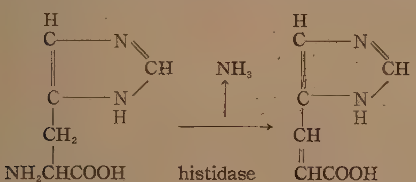
しかしながら transaminase はじめ多くの酵素は人体内のほとんどあらゆる臓器細胞に広く分布し，ためにこれらを測定した成績より直ちに罹患臓器を推定し得ない場合が少なくない．この欠点を補うために同一酵素でもその由来する臓器により分子構造的に不均一性を有することを利用して，血清酵素を電気泳動法或いはクロマトグラフィーにより分画し，診断的価値を高めようとする試みがなされている[2]．

一方，ある臓器の疾患に際し，その臓器にのみ

集中的に存在する酵素の血中における上昇を証明すれば，その診断に重要な手がかりを与えることになる．実際肝疾患においても肝細胞にのみ比較的特異的に存在する酵素として，alcohol-dehydrogenase, arginase, glucose-6-phosphatase, ornithine-carbamyl-transferase, quinine oxidase等がその診断的意義を検討され，既に実用に供されている．

われわれは従来肝にのみ存在するとされながらも未だ全く臨床的に顧みられなかつた histidase に着目，その血清中活性測定法を考案し肝疾患の診断に応用せんと試みた．

Histidase は L-histidine を脱アミノしてウロカニン酸を生ぜしめる酵素であつて，histidine-α-deaminase とも唱えられる．histidine のウロカニン酸を経る代謝経路が解明されたのは，比



L-histidine　　urocanic acid

較的近年のことに属する．1926年 Edlbacher[3]，次いで György, Röthler[4] は肝抽出液を用い histidine がアンモニアを産生して分解することを認め，以後 Edlbacher 一派[5]の研究により histidine は１モルのグルタミン酸，２モルのアンモニア，１モルの蟻酸に分解されることが明らかになつた．しかしこの histidine 分解の第一段階については，imidazole 核の開裂とする Edlbacher ら[6] の説と，α-アミノ基脱とする日本の瀬良[7]，竹内[8]，小山田[9]らの説とが対立し久しく解明をみなかつた．1952年 Tabor, 早石ら[10]はアイソトープを使用した実験結果より瀬良らの説に賛成し，次いで Abrams, Borsook[11] らもこれを確認するに及んで現在では，histidine はウロカニン酸を経てグルタミン酸に至ること及びこれが histidine 代謝の主要な経路であることは明白な事実となつている．

測　定　法

histidase の測定法としては，従来原理的に反応進行後残存する histidine を定量する方法，発生するアンモニアを定量する方法等が存在したが，いずれも特異性及び鋭敏度の点で問題があり，特に血清中の微小な活性の変動を測定するには応用し難い．最近 Hall[12] 次いで Mehler 及び Tabor[13)14)] は，細菌或いは肝抽出酵素液を用いて histidine の代謝を究明した実験において，histidine とウロカニン酸の紫外部における吸光度の差を利用した分光光学的測定法を発表したが，著者らもこの方法の簡便かつ正確な点に着目，これを血清 histidase 活性の測定に応用した．

1）　原理

histidine より生成されるウロカニン酸は，pH 7.2〜11.0の範囲では 277mμ において分子吸光係数 18,800 を有し，一方 histidine はこの波長においては実質的にほとんど吸光を示さないから，反応液の反応前後の吸光度の差よりウロカニン酸の生成を知ることが出来る．

2）　試薬

ｉ）0.02M histidine 溶液

L-histidine 塩酸塩（結晶水１分子）41.8mgを蒸留水に溶解，１N　KOHで pH 8.5〜 9.5に補正，全量を10ml とする．

ii）　0.1Mピロ燐酸ソーダ緩衝液，pH 9.2

3）　血清

患者血清は早朝空腹時に採血したものを凝固完了後分離，氷室中に保存した．多少の溶血は全く影響が無い．分離血清は２°C前後の氷室に保存すれば少なくとも１週間はほとんど酵素活性の低下をみない．

4）　実施

2.4ml のピロ燐酸ソーダ緩衝液，0.5ml の基質溶液に血清 0.1ml を加えよく混和し，液厚１cmの石英キュベットに入れ Beckmam 分光光度計により波長 277mμ における吸光度を読み，次いで37°Cに24時間密栓孵置し，室温に放冷，再

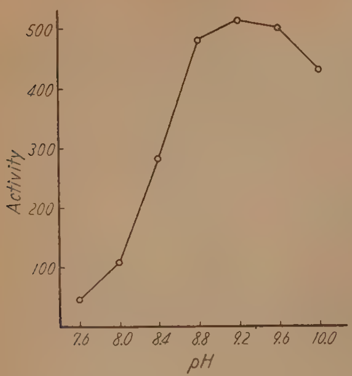


Fig. 1. Effect of pH on histidase activity. Enzyme solution extracted from liver was dissolved into serum of the normal.

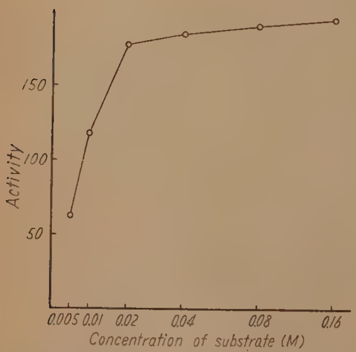


Fig. 2. Effect of substrate concentration on histidase activity.

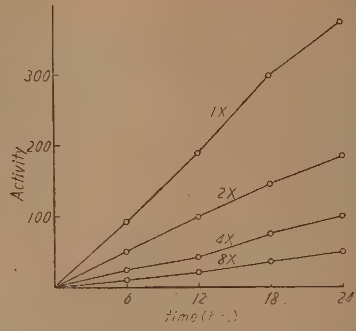


Fig. 3. The time-activity relationship of histidase. The numbers designating the curves indicate the diluting index of the enzyme solution.

び 277mμ で吸光度を読みその差から活性値を計算する．基質の代りに蒸留水を入れたものをコントロールとし，孵置その他の操作を全く同様に行なう．活性単位は37°C24時間に反応液の 277mμ における吸光度の増加が 0.001である酵素活性を 1 単位として表わす．測定に当つてはすべての操作を可及的無菌的に行なうことが望ましい．

5）測定法の検討

histidase の至適pHについては研究者により種種な値が発表されている．Hall[12]は 7.8，市原[15]，竹内[8]は 9 附近，Tabor，Mehler[14] は 9.5として いる．われわれの成績では Fig. 1 の如く，pH 9.2 において最大活性を示した．

次に基質濃度についてみると，定められた条件ではFig. 2 の如く0.02Mの基質溶液を使用するのが至適である．

波長 277mμ においては血清蛋白も主としてその含有する tyrosine, tryptophan による大なる吸光を示すから，当然除蛋白操作の必要性が考えられる．しかしわれわれの実験によると，種々の除蛋白試薬を加えることが却つて誤差を生ぜしめる原因となり，正常人血清に活性既知の肝抽出酵素液を加えて行なつた回収実験においても，除蛋白操作を加えない方が正確な結果を与えている．

又37°C24時間という長い孵置時間は酵素蛋白の変性失活を懸念させるが，Fig. 3 の如くこの影響はほとんど考える必要がない．即ち histidase は従来よりいわれた如くかなり安定な酵素である．

さらに又同図より，反応液中に生成されたウロカニン酸が酵素液に含まれる urocanase の作用により分解消失して行く怖れも無いものと考えられる．これは Tabor ら[14]のいう如く，このpHにおいては urocanase はほとんど活性を示さないからであろう．

臨床的研究

1.　研究材料及び方法

Table 1. Results of the histidase activities in 74 normal individuals.

Activity	Number of cases
0	43
1	6
2	6
3	1
4	8
5	7
6	1
9	1
10	1

症例は当内科入院及び外来患者並びに地方病院患者で，診断を手術，剖検，腹腔鏡検査，生検その他の方法で確定したものを対象とした．

血清 histidase 値（ＨＤ）と共に次のものにつき測定を行なつた．

血清総 bilirubin 量

thymol 混濁試験（ＴＴＴ）

Kunkel 硫酸亜鉛混濁試験（ＺＴＴ）

bromsulphalein 試験（ＢＳＰ）

glutamic-oxaloacetic-transaminase（GOT）Humoller 法の丸谷変法[16)]

glutamic-pyruvic-transaminase（ＧＰＴ）同上

alkaline-phosphatase（AP）Bessey and Lowry 法

cholinesterase（ChE）紫田，高橋法

2.　正常値

18才より54才迄の健康人，男35例，女39例，計74例につきその血清ＨＤ値を測定し Table 1 の如き結果を得た．すなわち健康人血清中には histidase 活性はほとんど認められず，分光光度計の誤差の範囲内ともいうべき5単位以下のものが74例中71例95.9％を占めた．したがつて5単位以下を正常値として差支えないものと思う．

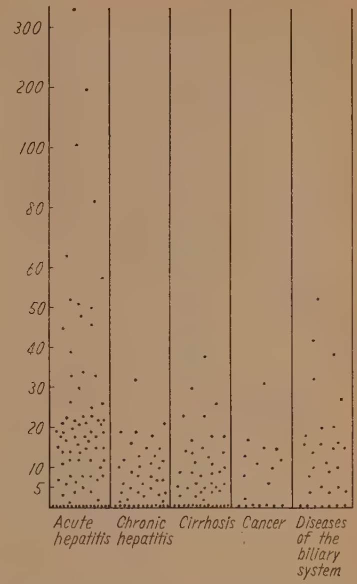


Fig. 4. Serum histidase activity in various diseases of the liver.

3.　肝，胆道疾患

諸種肝・胆道疾患150例につき血清ＨＤ値を検したが，流行性肝炎，血清肝炎，中毒性肝炎等を一括して急性肝炎，門脈性肝硬変，胆汁性肝硬変，鬱血性肝硬変等を肝硬変，原発性及び転移性肝癌を肝癌，諸種胆道疾患，閉塞性黄疸を胆道疾患としてまとめ，これに慢性肝炎を加えて5種類の疾患に大別した場合の各疾患の血清ＨＤ値の分布をみると Fig. 4 の如くである．但し各疾患とも病期，経過等を無視して記した．以下これを各疾患別に述べる．

1）　急性肝炎

急性肝炎患者43例につき65回に亘り血清ＨＤ値を検したが，0～377単位の広い範囲に散在しその平均値は26.8単位で諸疾患中最高値を示した．これらのうち黄疸発現後の日数の判明している42例について週毎に区切つて観察すると Fig. 5 の如くである．すなわち第1週目には12～377単位平均66.3単位と正常値上限の13倍を示し最も高く，

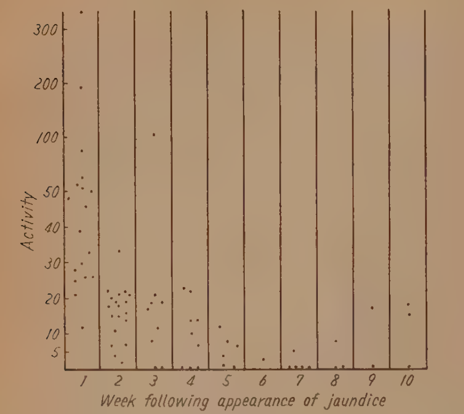


Fig. 5. Serial determination of serum histidase activity in 42 cases with acute hepatitis.

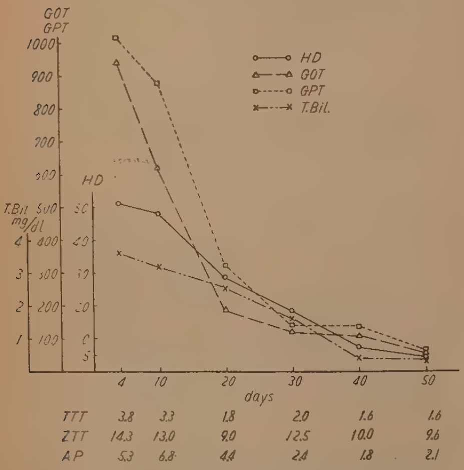


Fig. 6. Serial alterations in serum histidase and other laboratory parameters in a patient with acute infectious hepatitis.

以後漸次下降して6～7週目には正常値に復する傾向がある．9～10週に至るもなお高値を示す例も散見されるが，これらはいずれも治癒の遷延したもの或いは慢性肝炎に移行した症例であつた．次に経時的に観察し得た流行性肝炎の代表的な1例を他の検査所見と対比しながらFig. 6に示す．発黄後4日目に51単位で以後漸減するが，20日目にもなお29単位の高値を示し50日目で大体正常値に復した．GOT，GPT，更に血清総ビリルビン値もこれとほとんど似た経過をとるが，AP，TTT，ZTT等とはほとんど相関が認められない．なお流行性肝炎患者において黄疸その他の症状の発現する3日前に偶然48単位の高値を測定し得た1例を経験している．又急性肝炎中流行性肝炎，血清肝炎，中毒性肝炎相互間に著明な差は認められなかつた．

2） 慢性肝炎

慢性肝炎患者28例につき46回の測定を行ない，0～32単位平均 6.8単位であつた．正常値をとるものもかなり多いが臨床経過，生検組織像よりみて一般に進行性のものほど高値を示す傾向が認められた．

3） 肝硬変症

31例につき総計48回の測定を行ない，0～38単位平均 8.4単位であつた．これら肝硬変症を各型に分けて比較するに相互間に顕著な差は認められなかつた．慢性肝炎と同様正常値を示すものも多く，測定回数の50％24回にみられた．経過を追つて観察し得た門脈性肝硬変の1例を Fig. 7に示

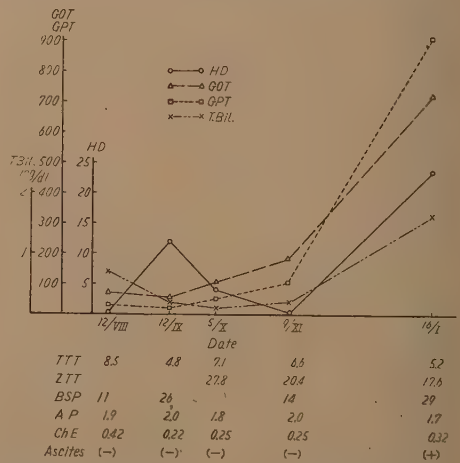


Fig. 7. Serial alterations in serum histidase and other laboratory parameters in a patient with portal cirrhosis.

す．図でも明らかな如く病状比較的安定な時期には血清HD値も正常範囲にあるが，黄疸，腹水出現し急性増悪を来たした場合，transaminase と同様HDも上昇するのをみた．又胆汁性肝硬変において肝性昏睡を来たした際，HDが急激に上昇し肝硬変中最高の38単位を示した1例を経験した．これらのことより肝硬変症においては，肝細胞傷害の進行しつゝある場合に血清HDも高値をとるものと考えられる．

4）肝癌

原発性及び転移性肝癌18例につき測定したが0〜31単位に亘る変動を示し，平均7.8単位であつた．しかしこれを原発性と転移性に分けて観察すると，原発性肝癌11例では正常値を示すもの多く平均4.5単位であり，これに対し転移性肝癌7例においては2例を除き軽度乃至中等度の上昇を示し平均13.0単位であつた．

5）胆道疾患

胆石症，胆道炎，良性並びに悪性腫瘍による閉塞性黄疸等24例につき33回に亘り測定したが，0〜52単位と区々なる変動を示し平均12.5単位であつた．これらのうち黄疸を来たさない胆石症，胆道炎等では正常値を示すものが多く，又その例数には乏しいが比較的高度の黄疸を来たした総胆管結石及び急性胆嚢炎の各1例においては，黄疸出現後3週以内ではいずれも正常値を示した．これに反し長期に亘り黄疸持続せるもの，又胆道炎で炎症が肝内に及んだと考えられるものではHD値がかなりの上昇をみたものが少なくなかつた．

6）その他の肝疾患

肝膿瘍3例中2例がそれぞれ22単位，50単位，鬱血肝3例中1例が15単位を示したが，いずれも病状回復と共に正常値に復した．

4.　その他の疾患

肝，胆道以外の疾患として各種血液疾患14例，循環器疾患12例，消化器疾患16例，腎疾患15例，呼吸器疾患12例，内分泌代謝疾患18例，神経筋肉疾患7例，悪性腫瘍18例に妊娠5例を加え計117例につき血清HD値を測定した．詳細は省略するが，急性白血病4例中1例と糖尿病8例中3例に軽度の上昇がみられたのみで，他の酵素の上昇がしばしばみられる悪性腫瘍，心筋硬塞，筋肉疾患等を含め，いずれも正常値を示した．

実験的研究

1.　研究材料及び方法

実験動物には体重2〜3kgの家兎，250g前後の白鼠を用いた．家兎では経時的に全採血し，同時に肝の酵素活性及び組織像を検するものと同一家兎にて経過を追うものとの2群に分け，前者は各時間毎に3羽ずつ，後者は6羽をそれぞれ用いた．白鼠では各時間毎に6匹ずつとしその都度全採血を行なつた．血清HD値の測定と同時にGOT，GPT，APを検し，家兎ではBSP，白鼠では血清総蛋白量，濾紙電気泳動法による血清蛋白各分層の測定を併せ行なつた．

2.　健康家兎及び白鼠の血清HD値

健康家兎及び白鼠においてはヒトと異なり，いずれもその血清にHD活性を有することを認めた．おのおのの平均値は，

家兎　16.3±8.9（15羽平均）

白鼠　71.9±26.8（8匹平均）

であつた．

3.　四塩化炭素（CCl_4）急性肝傷害

家兎に CCl_4 を体重1kg当り0.4ml背部皮下注射後経時的に検した平均値をFig. 8に示す．血清HD値は注射後6時間より上昇し始め，1〜2日で最高に達し正常の20倍410単位を示す．次いで漸次下降し7〜14日でほゞ正常値に復するが，なおやゝ高値にとゞまる例もあつた．同時に検したGOT，GPTと比較するとHDはこれら二者とほとんど平行して変動，又BSPとも比較的よく平行するのを認めた．

一方同時に肝HD値をMehlerら[13]の方法に従い検したが，その平均値を増減率で図示した．即ち肝HD値は CCl_4 注射後6時間目で既に著明に低下し12〜24時間で最低となり以後回復に向うが，血清HD値が正常に復する7〜14日目においてもなお多少の低下が認められた．

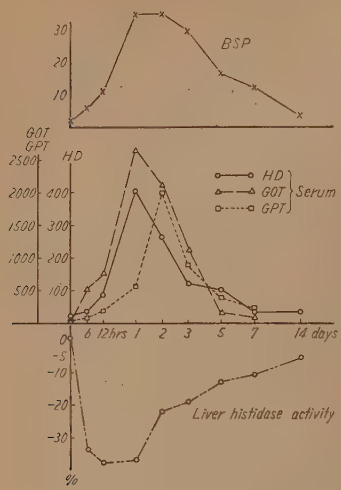


Fig. 8. Serial determination of serum and liver histidase activity in rabbits following experimental liver injury caused by CCl_4 injection with 0.4 ml/kg body weight in comparison with serum GOT and GPT and BSP.

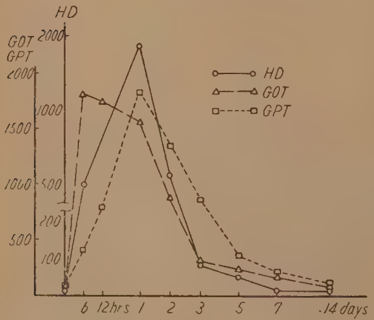


Fig. 9. Serial determination of serum histidase activity in rabbits following experimental liver injury caused by allyl formate injection with 0.05 ml/kg body weight in comparison with serum GOT and GPT.

4.　蟻酸アリル急性肝傷害

CCl_4と異なり主として肝小葉周辺部を傷害するといわれる蟻酸アリル0.05ml/kgを，家兎腹腔内に1回注射して前回同様血清HD値の変動を検するに，Fig.9の如く6時間目に既にかなりの上昇を示し，1日後最高値即ち正常の109倍1852単位に達する．その後漸次低下して7日で正常に復した．すなわち蟻酸アリル0.05ml/kg 1回注射にては，CCl_4 0.4ml/kgに比し血清HD値の上昇が速かかつ高度なるを認めた．同様の傾向はGOT，GPTにおいても認められた．

5.　CCl_4 慢性肝傷害

家兎にCCl_4 初回0.3ml/kg，次回より毎週1回0.06ml/kg 皮下注射により慢性肝傷害を起こさせ，2週毎に検するに，血清HD値はいずれも正常範囲内の変動にとどまつたが4週目に軽度上昇，その後多少の動揺を示しつゝ10週目にはほゞ前値に復した．GOT，GPTも変動の幅は大きいが，これと大体同様の傾向を示した．一方BSP値は2週目に既に著しく増加し以後漸減するが，HD，GOT，GPTがほゞ正常に復する10週目頃にもなおかなりの増加を示すのが注目される．

6.　コレステロール脂肪肝

家兎にコレステロール100mg/kg経口投与80日，500mg/kg経口投与40日，或いは100mg/kg皮下注射30日により組織学的に定型的脂肪肝を呈せるもの，並びに100mg/kg経口投与10，20，25，40日間又は10mg/kg皮下注射10，20日間にて肝に脂肪増加を認めたものにつき検したが，血清HD値はGOT，GPTと共にすべて正常範囲にあつた．

7.　黄変米肝硬変

Penicillium Islandicum E_1 黄変米を基本食に10%の割合で混入して白鼡を飼育し，2週後より順次全採血する一方，肝の組織学的検査を行なつたところ，6週目頃より定型的肝硬変の発生が認められた．血清HD値はFig.11の如く2週目より上昇し多少の変動を示すが，肝硬変の成立する6週以後もなお高値を持続した．同時に検したGOTもこれとほゞ類似の経過をとつた．血清A/G比は著しい低下を示した．

8.　histidaseの臓器分布

histidaseが肝のみに存在することは既にくり返し報告されて来たところであるが，われわれも

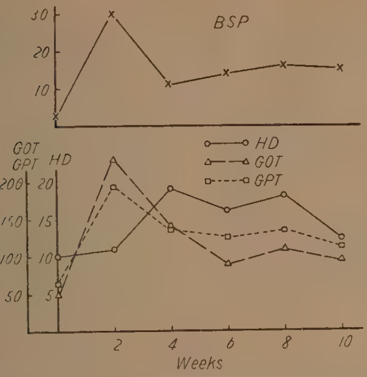


Fig. 10. Serial determination of serum histidase activity in rabbits with chronic hepatitis caused by CCl_4 injections in comparison with serum GOT and GPT and BSP. CCl_4 was injected at first 0.3 ml/kg body weight and then 0.06ml/kg every 2 weeks.

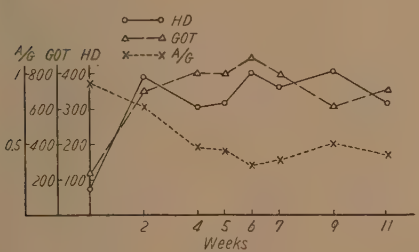


Fig. 11. Serial determination of serum histidase activity in rats with cirrhosis of the liver caused by penicillium islandicum.

家兎諸臓器ホモジネートにつき Mehler ら[13]の方法に従いそのＨＤ活性を測定し，同時に比較の為他の数種酵素の測定も併せ行なつた．肝の活性を100とし他臓器のそれを比率で表わした（Table 2)．表より明らかな如くＨＤはほとんど肝に特異的に存在する．この点においてはＧＯＴ，ＧＰＴは勿論，肝に集中的に存在する為肝疾患の診断法として高く評価されて来た alcohol-dehydrogenase, arginase, glucose-6-phosphatase, ornithine-carbamyl-transferase, quinine-oxidase, sorbitol-dehydrogenase のいずれよりもまさつ

Table 2. Histidase and other enzymes in various tissues.

	HD	AD	AR	G6P	GOT	GPT	OCT	QO	SD
Liver	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Brain	0	1	4	3	21	6	2	4	2
Lung	1	1	8	2	7	5	2	5	6
Heart	1	2	10	3	100	45	1	11	5
Pancreas	0	6	9	4	44	7	3	1	3
Spleen	0	3	7	3	9	3	1	28	3
Kidney	1	4	7	34	37	27	2	7	25
Skeletal muscle	0	1	3	1	80	24	1	6	6
Intestine	0	1	5	10	25	28	5	19	8
Serum	0.02	0.03	0.1	0.08	0.03	0.15	0.03	0.11	0.05

AD: alcohol-dehydrogenase
G6P: glucose-6-phosphatase
QO: quinine-oxidase
AR: arginase
OCT: ornithine-carbamyl-transferase
SD: sorbitol-dehydrogenase

ているといえよう．

9.　histidase の肝細胞内分布

肝傷害時肝より血中に逸脱すると考えられる諸酵素が，必ずしも軌を一にした変動を示さず様々な態度をとる理由として，各酵素の肝における含有量或いは生成量，蛋白分子としての諸性質等種種あるであろうが，その酵素の細胞内における分布もまた重要な因子と考えられる．そこでＨＤの肝細胞内における分布を検討した．

等張庶糖液肝ホモジネートを Schneider and Hogeboom[17]法により上清，ミクロゾーム，ミトコンドリア及び核の四分画に分けおのおのにつきＨＤ活性を測定した．その結果を各百分率で表わすと上昇97.5%，ミクロゾーム 0.3%，ミトコンドリア 0.3%，核 1.9%であつた．すなわちＨＤはほとんど集中的に上清分画に存在する．

10.　肝ホモジネート上清注射後の血清ＨＤ値の変動

9．と同様な趣旨より肝傷害によつて肝細胞よ

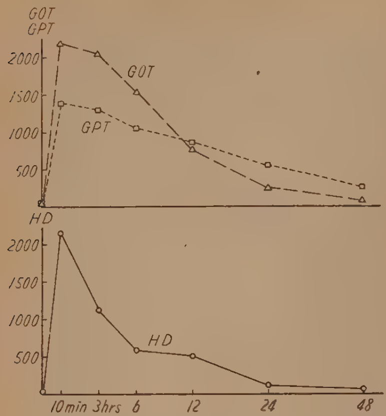


Fig. 12. Serial determination of serum histidase activity in rabbits following intravenous injection of supernatant of liver homogenate.

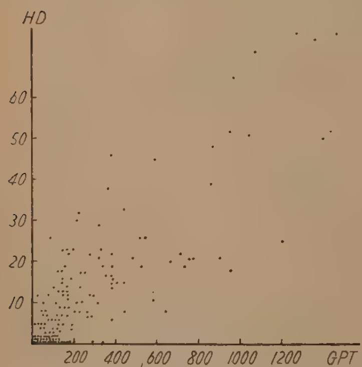


Fig. 13. Correlation between histidase levels and GPT levels in serum.

り或る量のＨＤが血中に逸脱した場合，如何なる速度で流血中より消失するかを明らかにするため，肝ホモジネート上清を家兎に静注後経時的に血清ＨＤ値を測定した．Fig. 12の如くホモジネート注射により上昇した血清ＨＤは最初６時間迄は急激に，次いで緩やかに下降し，48時間ではゞ前値に復する．同時に検したＧＯＴもこれと大体似た変動を示すが，ＧＰＴ下降曲線はこれらに比し緩やかで48時間でもなお軽度の上昇を保つている．

総括並びに考案

以上の成績より，諸種肝疾患及び実験的肝傷害に際し血中にＨＤ活性の上昇をみることが確かめられた．

肝疾患の酵素学的診断法としてとりあげられた酵素は既に数多い．そのうち古くより臨床的に用いられている alkaline phosphatase 並びに cholinesterase においては，その診断的意義が前者は胆汁流出障害を反映し，後者は肝の酵素蛋白合成能ひいては肝機能を反映することにおかれている．しかし transaminase をはじめとする多くの酵素が肝疾患時血中活性上昇を来たすことについては多くの見解があり，われわれ[1]は先般この問題についても若干の文献的考察を行なつたが，結局軽度の傷害作用による細胞膜透過性亢進から細胞の壊死崩壊に至る種々な段階を含めた広い意味での肝細胞傷害に際して，肝細胞より諸酵素の逸脱が起こるによるのであろう．従来の肝機能試験の大部分が肝の有する解毒，排泄，代謝等の種種の機能に立脚し，傷害肝の残存機能を反映するものであつたのに対し，これら逸脱酵素の測定が肝細胞の active injury を示し，ひいては biochemical biopsy ともいわれるゆえんである．

われわれの臨床例中，急性，慢性肝炎及び肝硬変症についてＨＤとＧＰＴとの関係をみると明らかな相関が認められる（Fig. 13）．これからしてＨＤも transaminase と同様逸脱酵素の範疇に入るべきものと考えられる．

既に古く Edlbacher[5] がＨＤは肝にしか存在しないことを見出し，竹内[8]，Hall[12] らの実験でも肝以外の臓器には証明されていない．われわれの実験でも肺，腎，心に極く僅かの活性を認めたが，肝に比すれば無視し得る程の量であつた．すなわちＨＤはほとんど肝に特異的な酵素といゝ得るのである．従つてこれが血中における活性上昇はとりもなおさず肝細胞傷害の存することを意味するとみてよいと思われる．肝以外の疾患 117例の測定においても，肝細胞傷害が併存するとみられる急性白血病１例，糖尿病３例を除きすべて正

常値を示したが，これも疾患特異性の高いことを裏書きしている．

血清ＨＤ値が最も高値を示すのは急性肝炎においてゞあつて，特にその病初期に著しく，以後漸次下降して黄疸発現後６～７週で正常に復するものが多い．家兎における CCl_4 或いは蟻酸アリルによる急性肝傷害実験と似た経過をとるが，これに比して活性上昇が長期に亘りかつ複雑な変動を示すことがあるのは，その病因からして当然であろう．血清 transaminase とよく平行して経過，予後の判定に役立つ．又流行性肝炎の臨床症状発現３日前に血清ＨＤ上昇せる１例を経験したが，このことから肝炎発病の予知，更に subclinical な症例の発見にも有力な手段となり得るものと思う．

慢性肝炎，肝硬変症においては transaminase と同様正常範囲にとどまるものも多いが，臨床症状や生検像等よりみて活動性，進行性のものでは高値を示すものがしばしばみられた． CCl_4 による家兎の慢性肝炎，黄変米による白鼡の肝硬変実験においても，これら病毒の投与が継続されている間は組織学的にも悪化の像が認められ，血清ＨＤも高値をとるのに一致した現象である．従つてこれらの疾患において継続的に血清ＨＤを測定することは，病態を的確に把握するのに役立つ．

肝癌においては特に転移性のものに軽度乃至中等度の上昇をみることが多く，肝転移のない悪性腫瘍では全例正常範囲にあつたことから，悪性腫瘍患者における血清ＨＤの上昇は肝転移を或る程度疑わせる．しかし肝転移がありながら，血清ＨＤ値が正常値を示すものもあることは注意を要する．

transaminase はじめ多くの酵素がその血中活性上昇度の差より肝実質性黄疸と閉塞性黄疸との鑑別に資し得るとされているが，ＨＤにおいてもこれと同様の傾向がみられる．すなわち黄疸を伴なわない胆道疾患では勿論，黄疸を来たしたものも発黄後３週以内では血清ＨＤ値はほゞ正常範囲にあり，この点で実質性黄疸と著しく異なるものがある．しかし閉塞性黄疸が長期持続し，或いは胆道炎症が肝内に波及して肝細胞傷害を伴なうに至れば，血清ＨＤも漸次上昇を示す．

総じて血清ＨＤは肝疾患において transaminase と似た変動を示すが，正常人にはその活性がほとんど証明されず，又肝特異性の非常に高いことから肝細胞傷害の存在をより的確かつ鋭敏に示す．更にその測定法の簡便かつ試藥の低廉なことより，肝疾患の診断に有用な検査法といゝ得るであろう．

結　論

1）血清 histidase 活性測定法を考案し，これを用いて臨床例，実験的肝傷害動物につきその血清 histidase 活性の変動を観察した．

2）正常人血清には histidase 活性はほとんど認められない．

3）急性肝炎では特にその病初期全例に上昇がみられ，諸疾患中最も高く，その後経過と共に下降し６～７週で正常に復する傾向がみられた．

4）慢性肝炎，肝硬変症では正常値をとるものも多いが肝細胞傷害の進行する時期には上昇を示す．

5）胆道疾患そのものでは血清 histidase 活性は上昇しないが，肝細胞に傷害が及べば上昇するに至る．

6）肝癌では特に転移性のものに上昇の傾向がみられる．

7）肝以外の疾患では肝細胞傷害の併存しない限り正常値を示す．

8）CCl_4 或いは蟻酸アリルによる家兎急性肝傷害において，血清 histidase 活性の著しい上昇がみられた．又その際肝組織 histidase はこれとほゞ鏡面像をなして下降した．

9）CCl_4 による家兎慢性肝炎，黄変米による白鼡肝硬変においても血清 histidase 活性は軽度の上昇を示した．

10）血清 histidase 活性と transaminase との間には明らかな相関がみられる．

11）histidase は肝にほとんど特異的な酵素で

あるから，その血中における活性上昇は肝細胞傷害を極めて鋭敏かつ特異的に反映するものである．

文　献

1) 高杉年雄：日内会誌 50(7): 519, 1961. —2) Amelung, D.: Dtsch. med. Wschr. 86 : 731, 1961. —3) Edlbacher, S.: Z. physiol. Chem. 157 : 106, 1926. —4) György, P., and Röthler, H.: Biochem. Z. 173 : 334, 1926. —5) Edlbacher, S., and Kraus, J.: Z. physiol. Chem. 191 : 225, 1930. —6) Edlbacher, S., and Kraus, J.: Z. physiol. Chem. 195 : 267, 1931. —7) 瀬良，矢田：大阪医学会誌，38 : 1107, 1939. —8) Takeuchi, M.: J. Biochem. 34 : 1, 1941. —9) Oyamada, Y.: J. Biochem. 36 : 227, 1944. —10) Tabor, H., Mehler, A., Hayaishi, O., and White, J.: J. Biol. Chem. 196 : 121, 1952. —11) Abrams, A., and Borsook, H.: J. Biol. Chem. 198: 205, 1952. —12) Hall, D.A.: Biochem. J. 51: 499, 1952. —13) Mehler, A., and Tabor, H.: J. Biol. Chem. 201 : 775, 1953. —14) Tabor, H., and Meler, A.H., in S.P. Colowick and N.O. Kaplan (Editor,), Methods in enzymology, Vol. II, Academic Press, Inc., New York, 1955, p. 228. —15) 市原硬：赤堀編「酵素研究法」朝倉書店，2巻 222頁, 1955. —16) 丸谷暢：北海道医誌，36 : 14, 1961. —17) Schneider, W.C., and Hogeboom, G.H.: J. Biol. Chem. 183 : 123, 1950.

肺空洞の病態生理に関する研究

── 呼吸にもとづく空洞内圧および内音の変化について ──

日本大学医学部第一内科学教室（指導　比企能達教授，萩原忠文教授）
児　玉　充　雄

A STUDY ON PATHOPHYSIOLOGY OF THE PULMONARY CAVITY. I. CHANGES IN INTRACAVERNOUS PRESSURE AND SOUND DUE TO RESPIRATION

Mitsuo Kodama, M.D.
First Department of Intenal Medicine, Nihon University, school of Medicine
(Director: Prof. Dr. Y. Hiki and Prof. Dr. T. Hagiwara)

概要　常時呼吸運動等の動態下にある生体内の空洞の実相を究明すべく，特殊装置を考案し，イヌの空洞を主な対象として，微圧をも含む空洞内圧曲線と同内音図とを描記し，とくに呼吸運動との関係を実験的に種々検索した．空洞内圧は呼気相・吸気相にわたつて刻々変動し，呼吸性内圧差を呈し，これらは空洞自体・同周囲病巣並びに誘導気管支等と密接な関連性を有し，その実態を分析しえた．さらに実測の内圧曲線から理論的に呼吸に伴なう刻々の空洞変形を考察し，これをヒトの空洞でも実証した．また，吸気時空洞内圧は上昇し，容積を減じ，空洞ガスが呼出される等の諸事実をも知り，モデル実験でも肯定しえた．また著者の装置では同時に50～ 500c/s の周波数を有する空洞内音が録音され，これには一呼吸ごとに反復する持続音と断続音の2種類があり，本内音と内圧その他の空洞諸性状との関係を明らかにし，かつ誘導気管支の器質的機能的性状をも推定しえた．

目　次

I. 緒　　言

肺空洞の意義は，すでに病理学，細菌学あるいはX線学等種々の観点から充分に究明され，しかも最近の諸観察手技の進歩，また切除肺あるいは実験空洞の知見等は躍進し，とくに後者では生体内の空洞の実態究明が容易となつた．しかし，肺は胸廓に囲繞され，絶えず大きな呼吸運動を営みかつ心その他の重要な動的諸臓器に接し，この意味で，生体内の空洞は常時動的影響下にあるわけで，その意義究明には，病態生理学的検索が十二分に行なわれるべきであるが，このような追求は意外に少なく，剖検肺，切除肺あるいはX線学的所見等より，単に常識的に考察されているのみで，検討を要する点が少なくない．もちろん，Kayser[1)]，Monaldi[2)]，Coryllos[3)]，海老名[4)] その他の人々は空洞内圧測定あるいは空洞内ガス組成分析等を行なつているが，これらの多くは巨大空洞のような特殊例に限局され，また微小圧を除外した非連続的測定である．この意味で，当教室では生体内の空洞の意義を病態生理学的観点より種種追求し，すでに多くの業績を発表し，これらを総括して，萩原教授[5)] が宿題報告，特別講演あるいはその他で報告した．私も空洞の病態生理究明の一環として，従来充分明らかでない呼吸にもとづく空洞内圧の連続的変化を，微小圧までも精密に測定し，呼吸性空洞内圧変動に不即不離の関係を有する誘導気管支の動態をも窺知するために，同時に空洞内音図を描写しうる特殊内圧内音計を設計作製して，ある程度所期の目的を達しえた．すなわち，空洞が生体内の呼吸動態下でいかなる実態を呈するか，とくに空洞の生成経過に伴なう諸現象あるいは空洞の運命との関係等を追求し，あわせて誘導気管支の状態をも観察し，いくつかの新知見をえた．なお以上の諸測定値から，動態下の肺空洞の連続的形態変化について，一つの仮説を立て，モデル実験をへて，臨床および実験空洞でこれを実証しえたので報告する．

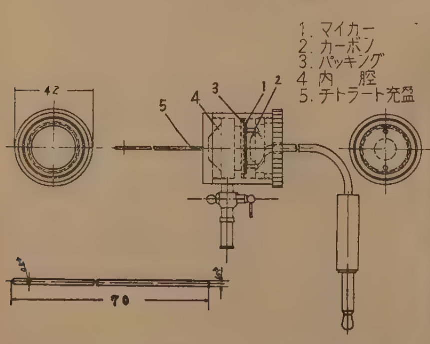
II. 研究方法

1.　実験対象

ツ陰性の成熟雄性犬（体重10～15kg）にＢＣＧ生菌で山村空洞を生成せしめた49匹とヒトの空洞性肺結核症15例とを対象とした．

2.　測定装置

ｉ）空洞内圧内音計：　経皮的に直接空洞を穿刺すると，血液あるいは乾酪様物質等が針の内腔につまり，測定できないことがあり，これを防止し，かつ微小圧をも正確に測定すべく，第１図のような空洞内圧内音計および測定針を設計作製した．本計は穿刺針に連続する部分（第１図ａ１～４）と電気抵抗に変える部分（同図ａ１，ｂ）とからなり，穿刺針は尖端の側面に直径 0.5㎜の有穴性直針（全長70㎜）である．（Ａ）部分より

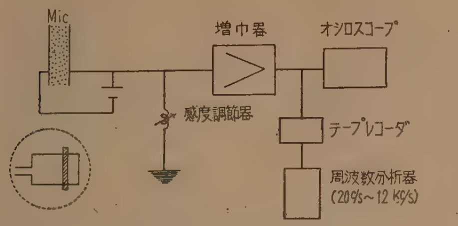


（a）内圧・内音計および穿刺針の略図



（b）内圧・内音計および穿刺針

第１図．空洞内圧・内音測定装置



第2図．空洞内音録音装置略図

血沈用チトラートを針尖端の小穴より流出するまで入れ，二方活栓を閉めると，毛細管現象で針内腔の気体は液体におきかえられ流出しなくなる．この小穴よりの圧振動波は上記液中を伝わりカーボンマイク（第2図 Mic）に達し，これを電気抵抗に変え，テープレコーダ付ブラウン管オッシロ（三栄測器製 203B型）に連結し，オッシロ上の波型を35mm連続撮影装置で撮影した．

ii ）X線撮影装置：　呼吸にもとづく空洞形態の連続的変化の追求には主として連続撮影装置（松木製），一部は断層像によつた．

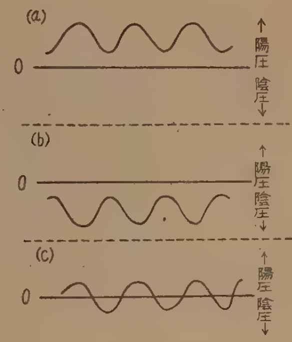
3.　測定方法

i ）空洞内圧および内音の測定：　空洞生成犬をラボナール麻酔のもとで，大気圧を 0点として，X線透視下上記測定針で経皮的に空洞を穿刺し，同内圧および内音曲線を連続的に描記した．

ii ）呼吸性空洞変形：　無水式 respirometer（フクダ製）と上記連続撮影装置で連続的（1秒1枚）に空洞を撮影し，これをトレイシングペーパーに複写し，planimeterでそれぞれ呼気相および吸気相の各時の空洞形態変動を比較した．

iii）モデル実験による観察：　後述第12図のような一つゴム嚢（A）（“空洞”）を内包した他のゴム嚢（B）（“肺”）のそれぞれに圧力計を接続し，外側ゴム嚢の容積および圧変動が内側のそれに与える影響を観察した．

iv）空洞および誘導気管支の合成樹脂鑄型作製法：　ラボナール麻酔下で，不飽和ポリエステルをイヌ気管内並びに経皮空洞内に注入した鋳型標本で，空洞および誘導気管支の形態および接合様相を観察して，上記諸実験成績の比較上の参考



第3図．空洞内圧の3型

とした．

III．研究成績

1.　空洞内圧について

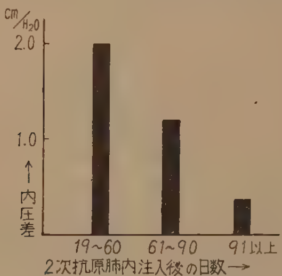
i ）空洞内圧測定値の概要：　イヌ空洞内圧曲線を描記し，とくにその呼吸性変動を連続的に捕捉し，本法で実測しえた23匹のイヌ空洞内圧は -6.0～$+3.5$cm H_2O（平均$+0.3$～-0.6cm H_2O）の間で，空洞の諸性状がこれらの差異（後述）を生じたと考える．大気圧時を0点とすると，吸気時あるいは呼気時に第3図のように陽圧（同図（a））または陰圧（同図（b））を呈し，前者を陽圧空洞（7/23匹）後者を陰圧空洞（9/23匹）としたが，そのほかに吸気時陽圧を呈しながら呼気時陰圧となる空洞（7/23匹）（同図（c））がある．これら3型の空洞内圧の呼吸性圧差は第1表のように，陽圧空洞が最小値（平均 0.6cm H_2O），吸気時陽圧・呼気時陰圧空洞が最大値（平均 1.7

第1表．空洞内圧と同呼吸性内圧差との関係（イヌ23匹）

群別	空洞の種類	例数	呼吸性空洞内圧差(cm/H_2O)	
			内圧差分散域	平均
I	陰圧空洞	7	4.8～0.1	1.4
II	陽圧空洞	9	2.1～0	0.6
III	呼気時陽圧 吸気時陰圧 を呈するもの	7	3.0～0.5	1.7
計		23	4.8～0	1.2

第2表．空洞内圧と空洞の生成経過との関係（イヌ25匹）

群別	2次抗原注入後の経過（日）	例数		空洞内圧（cm/H_2O）内圧分散域	平均
I	19～60	4	吸	−0.1～+3.5	+1.5
			呼	−4.0～+0.8	−1.2
II	61～90	17	吸	−6.0～+3.0	+0.5
			呼	−1.5～+1.8	−0.2
III	91～146	4	吸	+0.4～+1.3	+0.6
			呼	−0.1～+1.0	+0.3
計		25	吸	−6.0～+3.5	+0.3
			呼	−4.0～+1.8	−0.2



第4図．空洞の生成経過と呼吸性空洞内圧差との関係（イヌ25匹）

cm H_2O）で，陰圧空洞はその中間（平均1.4 cm H_2O）値で，空洞内圧の呼吸差は大なり小なりに全例に認められ，各呼吸相で多少の差異はあるが，明らかに再現性を呈する．

ii）空洞の生成経過との関係：空洞の生成経過に伴なう空洞内圧の経時的変化を追求すべく，二次抗原肺内注入後の日数の長短で，第2表のごとく生成経過を3期に分けて比較した．各時期群の平均空洞内圧は，I群（新鮮空洞）では吸気時+1.5cm H_2O，呼気時−1.2cm H_2Oで，II群（中間期空洞）では呼気および吸気時ともに内圧度を減じ，III群（陳旧化空洞）では呼気時も軽度の陽圧を呈した．呼吸性空洞内圧差（第4図）もほぼ同様の傾向を示し，これらの事実は空洞生成の各時期の空洞への空気の流通の度合をも表現し，誘導気管支と空洞内圧との密接な関連性を示唆している．

iii）空洞の大きさとの関係：空洞の大きさを透亮像の長短径の算術平均値で区分し，1.5cm

第3表．空洞内圧と空洞の大きさとの関係

（イヌ20匹）

群別	空洞の大きさ	例数		空洞内圧（cm/H_2O）内圧分散域	平均
I	小空洞（1.5cm以下）※	11	吸	−0.6～+3.5	+1.1
			呼	−4.0～+1.8	−0.7
II	大空洞（1.6cm以上）※	9	吸	−0.3～+1.3	+0.7
			呼	−1.5～+1.0	+0.2
計		20	吸	−0.6～+3.5	+0.9
			呼	−4.0～+1.8	−0.2

※ 空洞の長・短径の算術平均

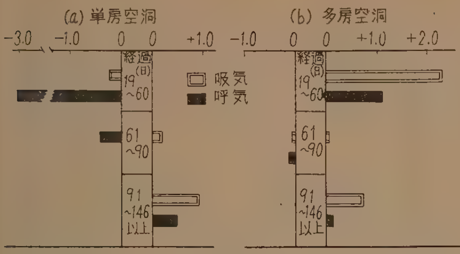
以下を小空洞，1.6cm以上を大空洞のごとく2群別にし，両群間の内圧上の差異を比較した．第3表に測定結果を要約したが，小空洞では吸気時に陽圧（平均+1.1cm H_2O）および呼気時陰圧（平均−0.7cm H_2O）を呈し，大空洞では吸気時（平均+0.7cm H_2O）および呼気時（平均+0.2cm H_2O）とも陽圧で，明白な差異がみられた．さらに空洞内圧の呼吸差でも，小空洞（平均1.3cm H_2O）は大空洞（平均0.9cm H_2O）より比較的大きく，小空洞群は早期例が多く，前項の成績とも合致し，また大空洞例が陽圧，小空洞例が陰圧空洞に多い事実とも関連する．

iv）空洞形態（単房•多房）との関係：X線像上，単房性および多房性空洞の2群に分け，これらと内圧との関係は，平均値では第4表のごとくで，前者では吸気時陽圧（+0.3cmH_2O），呼気時陰圧（−0.8cmH_2O）であるが，後者では吸気時圧は前者のそれよりもやゝ高く（+0.5cmH_2O），呼気時では吸気時と逆に陰圧度を減じ，圧差は消失した．なお空洞生成経過上では第5図のごとく，新鮮空洞（二次抗原肺内注入後19～60日）で

第4表．空洞形態と空洞内圧および呼吸性空洞内圧差との関係

（イヌ21匹）

群別	空洞の形態	例数		空洞内圧（cm/H_2O）内圧分散域	平均	呼吸性空洞内圧差（cm/H_2O）最小～最大	平均
I	単房性空洞	8	吸	−0.6～+1.6	+0.3	0～3.4	1.1
			呼	−4.0～+1.0	−0.8		
II	多房性空洞	13	吸	−6.0～+3.5	+0.5	0.1～4.8	1.4
			呼	−1.5～+1.8	0		
計		21	吸	−6.0～+3.5	+0.4	0～4.8	1.3
			呼	−4.0～+1.8	−0.3		

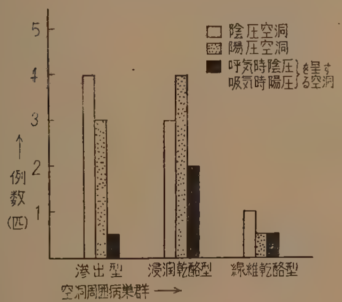


第５図．空洞の生成経過と空洞内圧との関係

第５表．空洞内圧と空洞周囲病巣との関係

（イヌ17匹）

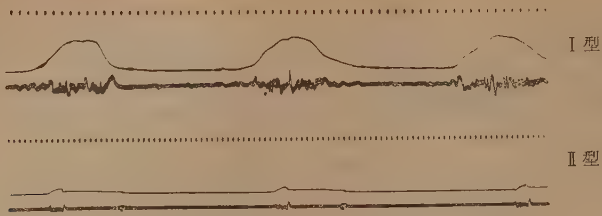
空洞周囲病巣	例数	空洞内圧		
		陰圧空洞	陽圧空洞	呼気時陰圧吸気時陽圧空洞
滲出型	7	4	3	0
浸潤乾酪型	9	3	4	2
線維乾酪型	1	1	0	0
計	17	8	7	2



は，多房性空洞は吸気時および呼気時ともに陽圧を呈し，単房性空洞では陰圧度が著明で，明らかな差異を呈する．しかし，陳旧性空洞(91日以上)では両型の空洞とも，両気時にわたつて陽圧を呈し，中間期（61～90日）の単房性空洞では吸気時陽圧および呼気時陰圧であるが，多房性空洞の吸気時内圧は0 cmH_2O となり，呼気時にわずかに陰圧を示した．しかも，両者の呼吸性内圧差の最小・最大値も同表のごとくで，両者間に軽度の差異がみられた．

v）空洞周囲病変との関係：　イヌ空洞（17匹）の周囲病変を学研X線分類で，滲出型，浸潤乾酪型および線維乾酪型の３群に分類し，３群間の内圧上の差異を検討した．滲出型例は第５表のように，陽圧空洞例より陰圧例がわずかに多く，吸気時陽圧・呼気時陰圧の例はなく，浸潤乾酪型ではこれが認められた．滲出型と浸潤乾酪型との陽圧空洞例のみで比較すると，前者では平均吸気時＋2.1 cmH_2O，呼気時＋1.0 cmH_2O，後者では＋0.7 cmH_2O および＋0.4 cmH_2O で，滲出型例が高い傾向を示し，また陰圧空洞例では滲出型の吸気時−0.6 cmH_2O，呼気時−1.7 cmH_2O に対し，浸潤乾酪型では−1.1 cmH_2O および−2.2 cmH_2O で著差がみられた．つまり，滲出型では陽圧度が，浸潤乾酪型では陰圧度が高く，この事実は誘導気管支の機能的形態（後述）をある程度推定せしめた．

vi）小　括：　空洞内圧上では陰圧空洞，陽圧空洞および呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞の３型に分類され，著者の測定法では従来はほとんど無視されていた微小内圧までも捕捉でき，これもまた生体内では無視できない機能的意義を有するものと考えられる．概して，小空洞は大空洞より呼吸性空洞内圧差が大きく，陰圧度も高く，また空洞の生成経過とも密接なる関係を有し，とくに空洞の新旧では明白な差異がみられた．一方，空洞内圧は空洞の形態（単房・多房）でも相異し，多房性空洞では陽圧例が多く，このように空洞の諸性状はその内圧にも差異を生ずる．以上の諸事実は，従来主として形態学的にのみ空洞の運命（治癒機転，その他）が論ぜられていたことに対して，内圧にも考慮を払う必要を意味する．さらに，空洞内圧は空洞周囲病巣の性状および誘導気管支の機能的状態にも密接に関連するので，逆に空洞内圧の立場から，これらの様相がある程度推定される．すなわち，周囲病巣の滲出型の空洞例では，概して陽圧度が高く，これは誘導気管支壁が浮腫状を呈し flap valve の形成が一因とも考えられ，また浸潤乾酪型の陰圧傾向の大きなことは，乾酪様物質が誘導気管支内腔に附着して弁状を呈することなどが想像される．以上のごとく，生体内の空洞の実相を究明するには，その内圧こ



第6図．空洞内音の種類（型別）

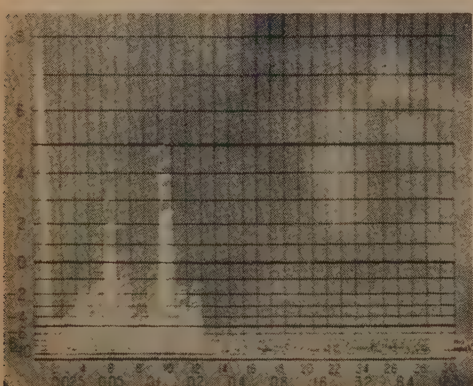
とに連続的内圧測定を無視できないものと考える．

2．空洞内音について

前記の空洞内圧内音計および針を用いて，空洞内圧曲線を描記するさい，同時に第6図のように呼吸に伴なつて発する空洞内音を連続的に録音しえた．

i）空洞内音の種類および性状：

a．空洞内音の分類； 空洞内音は第6図のように，呼吸に伴なう空洞内圧変動全期にわたる持続性雑音（同図（a））を呈するI型（41.0%）と，比較的長い休止期を有する断続音（同図（b））のII型（59.0%）との2型（その亜型もある）に分類しえた．空洞内音は心音のリズムとは全く異なり，主として気体の空洞内への流出入音および誘導気管支の弁状音と，一部は呼吸によつて発する空洞の弾性音とからなるものと考えられる．

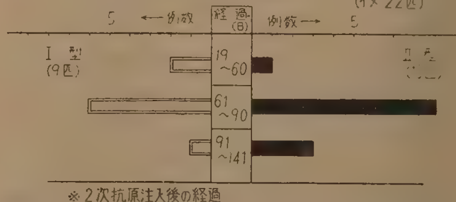


第7図．イヌ空洞内音の周波数分析図

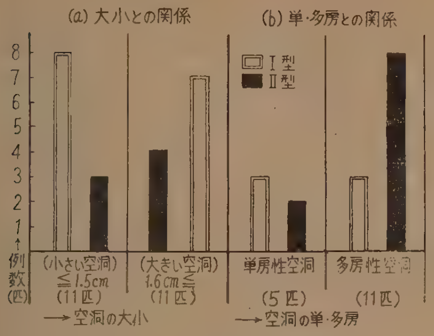
b．空洞内音の性状（周波数）； 前述（第2図）のように，周波数分析装置（日本電子測器製ＳＴ５型）を接続すると，空洞内音と同時に第7図のような周波数分析図が記録され，その周波数は50～500C/Sの間で，ラ音よりは低く，気管のそれにほゞ一致した．

ii）空洞の生成経過との関係： 空洞の生成経過を前述のごとく，3期（3群）に分けて，それぞれの空洞内音を比較した．両型の内音は各経過群のいずれの時期にも録音されたが，第8図のごとく，全例（22匹）ではII型(13匹)がI型(9匹)よりも多く，さらに各時期のI型とII型との%比では，I型は新鮮空洞67%，中間期空洞40%および陳旧性空洞25%のごとくで，新鮮空洞ではI型が多く，中間期および陳旧性空洞ではII型の比率が増大する．

iii）空洞の形態との関係： まず大小の関係では小空洞（長短径の算術平均 1.5cm以下）と大空洞（1.6cm以上）とに2群別して，両群間の空洞内音上の差異を検討した結果は第9図（a）のごとく，空洞の大小を問わず内音の2型を認めるが，小空洞ではI型，大空洞ではII型が多くみられた．つぎに空洞の単房性および多房性形態との



第8図．空洞内音の型別と空洞の生成経過



第9図．空洞内音と空洞形態との関係（イヌ22匹）

関係は，単房性空洞と多房性空洞とで本音の型別を比較し，同時に空洞の生成経過との関係をも観察した．第9図（b）のようにいずれの場合でも，両型の内音が録音されるが，単房性空洞ではI型がやゝ多く，多房性空洞ではII型を呈するものが圧倒的に多い．新鮮単房空洞では全例I型を，同多房性空洞では全例II型を呈した．中間期（61〜90日）の単房性空洞はI型のみで，II型は全然なく，多房性ではI型の少数例と（1/9）大多数のII型（8/9）とがみられた．陳旧性の単房空洞はII型のみを，また多房性空洞ではI型のみを呈した．このように，空洞の生成経過によつて，空洞内音の種類とその出現頻度に明らかな差異がみられた．

iv）空洞周囲病巣との関係：　空洞周囲病巣を学研X線分類で3群に分け，それぞれ空洞内音を比較した．第6表のように，滲出型および浸潤乾酪型の病巣例ではいずれもI型（57%）およびII型(43%)がみられ，浸潤乾酪型ではII型（75%）が多く，I型はその1/3程度にすぎない．これらを逆に観察すると，I型内音の空洞の周囲病巣は滲出型（66.7%）が多く，浸潤乾酪型（33.3%）が少なく，II型では浸潤乾酪型（66.7%）が多く，滲出型が少ないが，滲出型と浸潤乾酪型とは空洞内音上ではほゞ逆の関係を示した．

v）空洞内圧との関係：

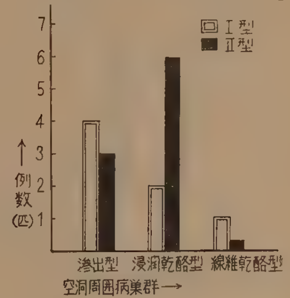
a．空洞内側よりの観察；　空洞内圧を陰圧空洞，陽圧空洞および呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞の3群に分けても各群に両型の内音がみられるが，第10図のように，陰圧空洞ではI型（66.7%）がII型(33.3%)より多く，陽圧空洞ではI型（33.3%）とII型（66.7%）と逆転し，呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞ではI型20.0%およびII型80.0%のごとく，II型が圧倒的に多い．

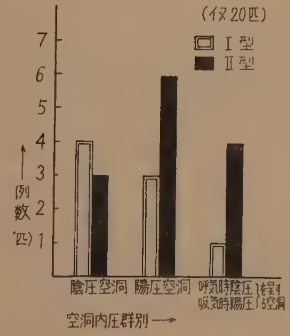
b．空洞内音の型別よりの観察；　I型の空洞内音は陰圧空洞（50.0%）に最も多く，陽圧空洞（37.5%）および呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞

第6表．空洞内音の種類と空洞周囲病巣との関係

（イヌ16匹）

空洞周囲病巣	例数	空洞内音 I型	空洞内音 II型
滲出型	7	4	3
浸潤乾酪型	8	2	6
線維乾酪型	1	1	0
計	16	7	9



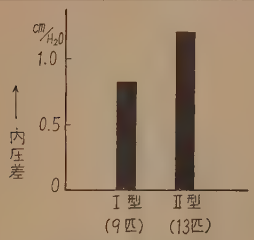


第10図．空洞内音型と空洞内圧との関係

第7表．空洞内音と呼吸性空洞内圧差との関係

（イヌ22匹）

空洞内音の種類	例数	呼吸性空洞内圧差（cm/H_2O） 最小～最大	平均
Ⅰ　型	9	0～3.4	0.9
Ⅱ　型	13	0.1～4.8	1.2
計	22	0～4.8	1.1



第8表．空洞内音と呼吸性空洞内圧差との関係

（イヌ22匹）

呼吸性空洞内圧差（cm/H_2O）	例数	空洞内音 Ⅰ型	Ⅱ型
1.0 cm以下	13	6	7
1.1 cm以上	9	3	6
計	22	9	13

（12.5%）で減少し，Ⅱ型では陽圧空洞（50.0%）が最も多く，陰圧空洞16.7%および呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞33.3%となつている．

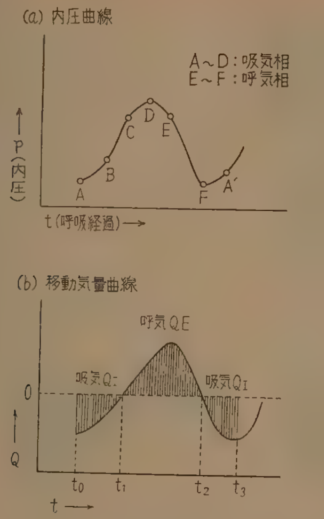
c．呼吸性内圧差との関係；　呼吸性空洞内圧差と空洞内音との関係では，Ⅰ型例およびⅡ型例の呼吸性空洞内圧差の分散域は第7表のごとくで，平均Ⅰ型では0.9cmH_2O，Ⅱ型では1.2 cmH_2Oで，後者が僅少ながら大きい．さらに呼吸性空洞内圧差を1.0cmH_2O以下と1.1cmH_2O以上との2群（計22匹）別で観察すると，第8表のように，前者（13匹）ではⅠ型（6/13，46.9%）およびⅡ型（7/13，53.3%）で，大差はないが，1.1cmH_2O以上の内圧差の大きい場合（9匹）ではⅠ型（3/9，33.3%）よりⅡ型（6/9，66.7%）の内音例が多い．

vi）小　括：

イヌの空洞に前述の方法で2種類の空洞内音を記録し，周波数分析を行なつた．このような追求は文献上でも全くなく，空洞内音は空洞内圧変動全期にわたる持続音（Ⅰ型）と，休止期を有する断続音（Ⅱ型）とがあり，それらの周波数は50～500C/Sの間で，ほゞ気管のそれに一致した．本内音は空洞内圧の変化とよく類似し，ともに密接なる関連性があり，Ⅰ型は小空洞，単房空洞，陰圧空洞および周囲病巣の滲出型空洞例に，また空洞の生成経過上では新鮮空洞例に多い．Ⅱ型を呈する空洞は大空洞，多房空洞および陽圧空洞例に多く，また陳旧性空洞例ならびに周囲病巣の浸潤乾酪型空洞例に多い．本内音は誘導気管支と密接な関係を有し，空洞内圧とともに空洞内音の性状分析から，ある程度誘導気管支の器質的機能状態が推定された．以上のように，空洞内音なる新事実を明らかにし，これを各角度より検討し，空洞の生体内観察に一新資料を提供したものと考える．

3．呼吸にもとづく空洞形態の連続的変動について

i）空洞内圧よりの理論的帰結：　空洞の形態（形状・容積等）が呼吸運動中に刻々示す変化は不明で，この点を明らかにすべく，前述の空洞内圧曲線を応用できないかと考えた．空洞内圧曲線およびその分析諸結果から，呼吸に伴なう空洞内への移動気量あるいはこれによる空洞像の変化が推定されるので，これから理論的考察を加えた．すなわち，肺を一つの粘弾性体とし，肺胞（または空洞）を包む肺組織の弾性を介して，胸腔の運動―肋間筋および横隔膜等の作動―で肺胞（また空洞）内気体に圧力変化が生じて呼吸作用が行なわれるものとしてみた．その場合，一応肺胞（空洞）と外気との間は一定の抵抗を有する気道で連続され，呼吸中の気体の体積的消耗は微少であるという仮設のもとに，肺空洞内圧曲線をみると，その高い圧力をもつた位置（第11図（a）A～D）は空洞内に気体が吸入されつゝある時点で，圧力の減じている時（第11図（a）E～F）は排出



第11図．空洞内圧曲線と移動気量曲線

期と考えられる．これらの圧力変化は仮設にあげた流体の抵抗で生ずる圧力差であり，一般の流体のエネルギー保存の法則によつて，流体の速度が増加したゝめ運動エネルギーが増加し，圧力エネルギーが減少し，その運動エネルギー増加量は圧力エネルギー減少量に等しくなることによるものである．したがつて，圧力差と流量との間に一定の関係[7)8)]があり，次式が成立する．よつて，圧力曲線を積分していくと，第11図（b）のような

$$Q = C\sqrt{P_1 - P_2}$$

Q：流　量　　　C：定　数

$P_1 - P_2$：圧力差

移動気量曲線が描かれ，これによる呼気量と吸気量との和については，体積的消耗はほとんど無に等しいとみなされるので，次の関係式が成立する．しかも，空洞内温度は呼吸とは無関係に一定であつたとする教室菅野[6)]の測定結果より，移動気量を積分すれば，空洞の容積変化がえられる．もちろん，空洞壁の性状，空洞周囲病巣の有無，肋膜との癒着，誘導気管支あるいはその他の条件で，実際の容積変化は上述の理論式よりは単純ではなく，空洞のもつ複雑な様相を示すことは当然

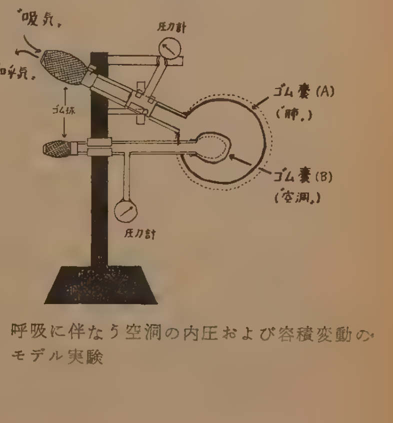
$$Q_I + Q_E \fallingdotseq 0$$

Q_I：吸 気 量

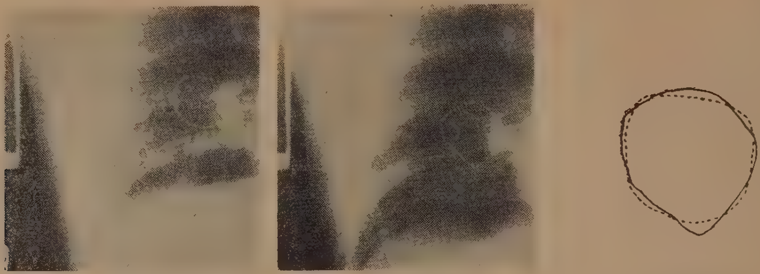
Q_E：呼 気 量

である．これらから，呼吸運動に伴なう空洞の形態推移の一つを考察してみると，一応空洞の複雑な性状を単純化すれば，空洞の拡張時には大体円形断面を有し，外圧に耐えて収縮に対抗し，一時的に体積変化が少なくなると思われる時期があり，ついで空洞外圧の上昇のため，これに抗しえず空洞はある程度変形し，かつ体積を減少することが考えられる．この点は後述のモデル実験でも一部実証しえた．もちろん，前述のように実際上はこのように単純ではなく，変形も多彩な様相を呈しているものと思われる．

ii）空洞形態および内圧変動のモデル実験：以上の理論式よりえた結果をモデル実験的に追証しようと試みた．肺と空洞との関係とくにその容積および圧変動を知る最も単純なモデル実験として，第12図のような二重ゴム嚢を作製した．（A）嚢内に空気を送入すると膨大するが，これは吸気で気道より肺内に気体が流入したことにあたる．内包の小ゴム嚢（B）は空洞を意味し，そのモデル空洞のゴム嚢（B）に連結している管は人工的誘導気管支をあらわし，これを通じて内嚢（B）に少量の空気を注入し，外嚢（A）内に大きい圧を加えても，初期には一定で，その後はじめ圧は徐々に上昇する．またこの誘導気管支管に空気を注入する場合，外嚢内に圧を加えないとき



第12図．呼吸に伴なう空洞の内圧および容積変動のモデル実験



(a) 深呼気時　(b) 深吸気時　(c) 左の拡大図

第13図．ヒト空洞像の呼吸性変形（連続撮影法）



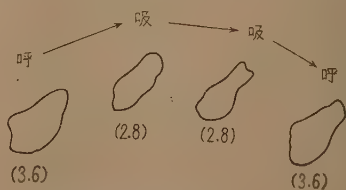
(a) 普通呼吸深呼気時 (6.3)　(b) 普通呼吸　深吸気時 (6.3)　(c) 咳嗽発作直後　深吸気時 (6.3)

（　）内は空洞面積の計測値

第14図．ヒト空洞像の呼吸性不変形例（大○，♀，断層像）

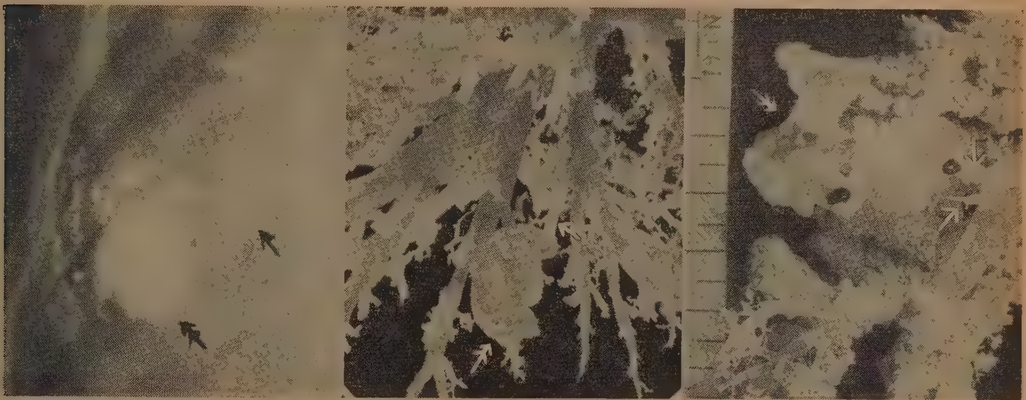
よりも，圧を加えてあるときの方が誘導気管支管圧は増加する．これから同図のごとく，外嚢（肺内）は均等に拡がり，内嚢（空洞）は周囲から圧迫され，これは人工誘導気管支の管圧増加から判定され，これより空気が誘導気管支の方に出て行くことも知られた．またこの人工誘導気管支管内に気体を注入しないで，外嚢に圧を加えると，管は屈曲すると同時に内嚢は変形することなどを明らかにしえた．

iii）X線像による実証的観察：　上述の理論的帰結およびモデル実験より，呼吸による空洞形態の連続的変化が種々考案されたが，これらをX線像（連続撮影像，一部は断層像）より，ヒトおよびイヌの空洞で実証しようとした．第13図にはヒト空洞の連続撮影像の深呼気時および深吸気時像のみを示したが，呼吸による変化がみられ，これらはその間に刻々形態上の変化がみられ，呼吸再



（　）内数値は空洞面積の計測値

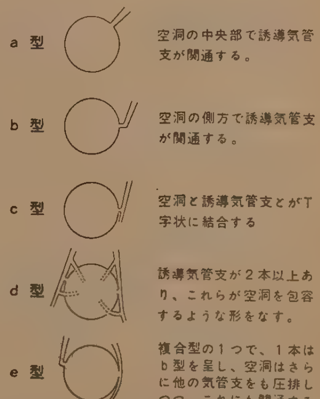
第15図．ヒト空洞の呼吸性変形および容積変動（河○，♀，連続撮影像の一部）



(a) 空洞内注入によるＸ線像　(b) 鋳型法　(c) 鋳型法
（⇑：空洞，↑：誘導気管支，●：接合部）
第16図．空洞と誘導気管支との形態，とくにそれらの接合様式（イヌ空洞）

現性を示した．しかし，場合によつては，第14図のような著明な空洞周囲病巣を有する空洞では，呼気時および吸気時の断層像でも全く変形は認められず，最も強力な呼吸運動を示す咳嗽発作後でも，変形は全然認められないこともある．つぎに，連続撮影でえた呼気相および吸気相の各時の空洞像（正面および側面）の面積を planimeter で計測し，その推移を比較すると，意外な事実を知りえた．すなわち，空洞は呼気時に縮小し，吸気時に拡大する常識的予想に反して，第15図のように呼気時に増大し，吸気時には縮小する例がみられた．これは空洞内圧が吸気時に高まり，呼気時に減ずる事実からも説明しうるが，一般に吸気時肺内圧は上昇し，これは同時に周囲より空洞にも及んで同内圧を高め，その結果は吸気時に空洞ガスは誘導気管支に流出し，逆に呼気時には流入することとなる．この事実に関しては，空洞内ガス組成の両気時の分析比較からも，また呼吸に伴なう空洞内圧の変化および空洞内温の不変の事実からもある程度肯定でき，さらに前述のモデル実験でも裏付けしえたが，なおさらに種々な角度より究明しつゝある．

（附）空洞・誘導気管支の合成樹脂鑄型標本による観察：　上述の空洞の動的変化に関連して，生体に近い状態での空洞と誘導気管支との形態学的関係を，とくに肉眼的に知るために，予め気管内あるいは直接空洞内造影剤注入法で観察したイヌ空洞を用いて，空洞と誘導気管支との鑄型標本を作製し観察した．第16図（b)(c）は本法による別個のイヌの空洞（⇑印）と誘導気管支（↑印）の鋳型で（なお同図（a）は他のイヌ空洞の空洞内造影剤注入像で参考に供した），両者とも複雑な形態を示し，とくに両者の接合様式は第17図の



第17図．鋳型による空洞と誘導気管支との接続様相の分類と模型図

ごとく5型に分類しうる複雑さである．これらの様相は空洞内注入造影法（同図（a））でもある程度窺知でき，同図（a）では咳嗽直後の両者の関係がみられている．このように，両者の関係はとくに生体内では極めて複雑で，上述の諸様相および諸事実と密接な関係を知りうる．なおその詳細については協力研究者の絹川[9]が追求している．

iv）小　括：　理論上空洞内圧曲線より空洞内移動気量が算出され，肺空洞の容積ないし形態変化について種々検討を加え，さらにヒトおよびイヌの肺空洞で実証し，かつモデル実験的にも追証しえたが，これらの実態は単純ではない．もちろん，呼吸に伴なう空洞の形態および容積変化は，空洞壁自体，空洞周囲病巣の変化あるいは空洞所在部位等により複雑で，全然変形しないものも認められるが，生体内の肺空洞は呼気相および吸気相の各時に，刻々その形態および容積を変化する場合が少なくないことを知りえた．しかも予想に反して，空洞容積は吸気時に縮小し，呼気時に拡大する場合があり，この結果として，吸気時空洞内ガスは誘導気管支へ流出し，呼気時に流入する．この事実に関しては空洞内圧が吸気時に高まること，あるいは両気時の空洞内ガス組成分析あるいはモデル実験からもある程度肯定しえたものと考える．

IV．総括並びに考案

従来の肺空洞の研究の多くは，いわば静的状態下の究明が主で，常時呼吸運動の影響下にある生体内の空洞とは縁遠く，動態下の観察が必要であるが，この意味での追求は意外に少ない．また生体内の空洞は同時に動態下の誘導気管支，周囲病巣，横隔膜およびその他との関連のうえで把握されるべきであろう．とくに呼吸運動は常時肺内圧を変化し，空洞もその影響を直接間接にうけ，空洞内圧もこの観点から究明されねばならないと考える．すでに Kayser[1], Monaldi[2] らも，空洞内圧が空洞の生成および治癒に関連する重要な意義を指摘し，また岡本[12]も抗結核剤を空洞内に注入して空洞内圧曲線を観察し，Coryllos[3] は巨大肺結核空洞の呼吸運動と空洞内圧との関係を，さらに Haapnen[10], Barsby[11]，あるいは海老名[4]らはそれぞれ内圧と誘導気管支との関係を追求したが，空洞内圧から単独に誘導気管支および肺空洞の状態を推論しているにすぎず，なお不明の点が少なくない．生体内で空洞の性状，とくに内圧と誘導気管支との性状を同時的に究明することは重要ではあるが，極めて困難なことである．これらの意味をも含めて，われわれの教室では空洞とこれらに関連する諸事項との関係を病態生理学的見地より多角的に検索し，すでに教室の菅野[6]は空洞内温度を測定し，上野[13]は空洞内容の誘導気管支への排出状態をX線映画および連続撮影像で動的に追求し，また絹川[9]は両者の関係をイヌ空洞を用い生体に近い状態で合成樹脂鋳型標本で観察し，またその他の研究と相まつて，それぞれ上述の目的を部分的に果してきた．著者の検索も，これらの研究と対応するもので，従来ほとんど無視されていた空洞の微少圧変動をも正確に測定すべく設計した内圧計で，空洞内圧を実験的に連続的に測定し，とくに呼吸との関係を明らかにしたが，本法では同時に空洞内音をも連続的に録音しうる利点がある．空洞内音からも空洞の性状が明らかにされ，同時に誘導気管支の状態をも推定せしめる．呼吸運動と空洞内圧および空洞内音との関係と，さらにこれらと空洞生成経過，空洞の形態（大小・形状）および周囲病巣その他との関係等をも分析し，これらを究明しえた．著者の測定しえた24匹の実験的イヌ空洞内圧は$-6.0cmH_2O$～$+3.5cmH_2O$の間にあり，個々例の内圧は比較的広範囲に分散しているが，大なり小なりに呼吸性の運動をうけ，種々な因子によることを知りえた．また空洞はその内圧上，陽圧空洞（平均吸気時$+1.7$～呼気時 $0.9cmH_2O$）（37.5%），陰圧空洞（平均吸気時-2.2～$-1.1cmH_2O$）（31.2%）および吸気時陽圧・呼気時陰圧空洞（31.2%）の3型に分類され，空洞の周囲病巣の性状および誘導気管支の機能的性状に密接な関係を有し，とくに

滲出型周囲病巣例では陽圧度が高い．その理由は青木[14]，木原[15]，村田[16]，Barsby[11]の研究のように，誘導気管支壁が浮腫状を呈し，いわゆるflap valve の形成が一因とも考えられ，また浸潤乾酪型の陽圧傾向は乾酪様物質が誘導気管支内腔に弁状または黒羽[17]のいう横笛状の弁形成によるものとも想像される．小空洞は大空洞より呼吸性空洞内圧差が大きく，概して陰圧度も高く，空洞の新旧あるいはその形態（単房性・多房性）によつても，明白な差異が認められた．空洞生成の初期（二次抗原肺内注入後16～60日）では，多くの単房性空洞は陰圧を，また多房性空洞は陽圧を呈するが，中間期（61～90日）および陳旧期（91日以上）では，大体同一傾向の内圧を呈することも，また誘導気管支の機能的関係および空洞周囲病巣の関係をよく表現し，また呼吸性内圧差からも多房性空洞の少なくともその一つは弁状の役割を代行していることなどが推測された．以上のように，空洞内圧は空洞自体はもちろん，その周囲病巣あるいは誘導気管支その他との複雑な関係の一表現とみなしうる．つぎに，著者がはじめて録音しえた空洞内音は一呼吸の全期にわたつて発する持続音（I型，42.9%）と，断続音（II型，57.1%）との2型に大別しえた．I型内音は小空洞，単房性空洞および周囲病巣の滲出型空洞，陰圧空洞あるいは新鮮空洞例に多く，II型は逆に大空洞，多房空洞，陽圧空洞，陳旧性空洞並びに周囲病巣の浸潤乾酪型例に多い傾向を知りえた．空洞内音を分析すると，心音とも明らかに異なり，その周波数は50～500C/S の間で，大体気管のそれに一致するが，海老名[18]，永山[19]らの胸壁から録音した呼吸音よりも低く，気管支雑音あるいはラ音よりもさらに低い周波数であることが特徴である．本内音は誘導気管支より，空洞内への気体の流出入音と空洞の緊張音（弾性音）とよりなるものと考えられ，空洞内圧とはまた異つた立場から，空洞性状の一指標とみなしうる．さらに本音から気体の流出入状態をも推定しうるので，誘導気管支の病態生理究明にも応用しうる．著者は呼吸運動に伴なう空洞内圧および空洞内音を連続的に捕促しえたので，これらよりさらに呼吸運動に随伴する空洞の形態および容積変化を推測しえないかと考えた．中村・瀧島[20]と同様に肺を粘弾性体と考え，空洞はかゝる肺組織内に介在し，呼吸作用の結果は空洞内気体に圧力変化が生じ，これが空洞内圧変動と考えた．肺胞と外気とは一定の抵抗を有する気道で連結され，呼吸作用中気体の体積的消耗は微少であると考えられる．肺胞を空洞におき代えて，空洞と誘導気管支を介する外界との間の上述の仮設の上で，かつ教室菅野の実測で空洞内温度は呼吸とは無関係に一定である事実と相まち，空洞内圧の測定値より流体力学的に前述の理論式が成立し，空洞内圧曲線を積分すれば，空洞内への移動気量曲線が描かれ，これより吸気量および呼気量が算出され，同時に空洞容積が推定できる．吸気量と呼気量との和は理論的には零となるべきであるが，そうでない場合には誘導気管支の機能状態の差異によるものと考えられる．以上より，呼吸運動（呼気相・吸気相）の各時に空洞の形態（容積）は刻々変化し，呼吸ごとに反復していることが推論され，これをヒト空洞のX線連続撮影法で観察すると，明らかに呼吸に伴なつて，再現性を有する変形を示すことを実証した．実際上では，複雑な空洞の性状に応じて，必ずしも単純ではなく，空洞の周囲病巣の有無，肋膜との癒着，所在部位の解剖学的差異およびその他によつて複雑で，極端な場合には全く無変形の空洞像も認められることは当然であろう．この追求から予想に反して，空洞容積は吸気時減少し，呼吸時に拡大する場合があるが，吸気時肺内圧は上昇し，このさい空洞も周囲肺組織より包囲状に圧排され，その容積を減少し，この結果は空洞内ガスは誘導気管支へ流出し，逆に呼気時に流入するものと考えられる（もちろん，咳嗽発作などの異常呼吸下ではまた別の状態がみられる）．この事実に対して，前述のように空洞内圧が吸気時に高まること，また呼気相および吸気相別の空

洞内ガス組成分析の比較，あるいは肺および空洞と誘導気管支を意味する二重ゴム嚢による空洞の内圧容積変動および誘導気管支の形態変化のモデル実験からもある程度肯定しえたが，なお種々裏付の実験を行ないつゝある．以上のごとく，生体内の空洞の理解には，病態生理学的観点よりの観察が不可欠で，著者はこれら一環の究明の一つとして，空洞内圧および内音を連続的に描記し，種々の立場よりこれらを分析し，とくに呼吸運動との関係を明らかにしたもので，空洞の治癒あるいは悪化機転にも，かゝる立場よりの機能的究明が必要であると考える．

V．結　論

実験イヌ空洞（24匹）と一部はヒトの空洞を対象とし，著者考案の内圧内音計を用い，空洞穿刺によつて，微小圧をも含む空洞内圧曲線を描記し，同時に空洞内音をも連続的に録音し，これらの分析とともに，とくに呼吸運動その他との関係を追求し，つぎの結論をえた．

1）個々例の空洞内圧は呼気時−4.0〜+1.8 cmH_2O，吸気時−6.0〜+3.5cmH_2O の間にあり，その分散域は大きいが，空洞および周囲病巣その他の諸性状の差異に由来するもので，陰圧空洞，陽圧空洞および呼気時陰圧・吸気時陽圧空洞の3群に分類された．

2）空洞内圧の呼気時に陰圧かつ吸気時に陽圧を呈するものは，大空洞より小空洞に，また多房性空洞より単房性空洞に多く，かつ新鮮空洞では陳旧空洞より陰圧度が大きく，後者では内圧も減少する．また周囲病巣とも密接に関連し，滲出型と浸潤乾酪型との陽圧空洞例のみを比較すると，前者の方が陽圧度は高く，また陰圧空洞例では浸潤乾酪型の方が陰圧度が強い．

3）空洞内圧の呼吸性変動（呼気時吸気時内圧差）（3.1〜0.1cmH_2O）は例外なしに認められ，とくに陰圧空洞および新鮮空洞は，陽圧空洞および陳旧空洞よりそれぞれ圧差が大きく，単房性空洞は多房性空洞よりやゝ大で，陳旧化すると，概して内圧の呼吸差は相当に減少する．

4）内圧曲線の描記と同時に空洞内音を録音しえたが，周波数は50〜500C/S の間で，ラ音よりも低い．本音は呼吸にもとづく誘導気管支より空洞への気体の流出入音と空洞の弾性音と考えられ，一呼吸の全期にわたる連続音（Ⅰ型）（42.9%）と断続音（Ⅱ型）（57.1%）との2種がある．本音より誘導気管支の機能的性状をある程度推定しうる．

5）空洞内音は空洞および誘導気管支の諸性状に密接に関連し，Ⅰ型は新鮮空洞，小空洞，単房性空洞および陰圧空洞例に多く，Ⅱ型はほゞこれと逆の関係を示し，空洞周囲病変の滲出型例はⅠ型（66.7%），同浸潤乾酪型ではⅡ型（75.0%）が多い．また概して，Ⅰ型は呼吸性空洞内圧差の小差例に，Ⅱ型は大差例に多い．

6）空洞内圧曲線より理論的に空洞内移動気量が算出され，空洞の経時的容積変化が推定され，生体内の空洞は呼気相および吸気相の各時に刻々変形し，これを一呼吸ごとに反復する．その呼吸性変形には種々の様相があり，とくに呼気時に空洞容積が増大し，吸気時にかえつて縮小するものもあり，両気時の空洞内ガス組成分析値からも肯定され，また空洞周囲病巣によつては全くこの変形を示さないこともあり，モデル実験およびヒト空洞の連続撮影法で実証しえた．

（本論文の要旨は第57回および第58回日本内科学会講演会，第35回日本結核病学会総会で報告した）．

文　献

1) Kayser, W.: Über den Luftdruck im Innern tuberkulöser Kavernen. Beiter. Klin. Tbk. 95, 43, 1940. — 2) Monaldi, V.: Über die Saugdränagebehandlung Tuberkulöser Lungenkavernen. Zeit. Tbk. Bd. 82, 273, 1939. — 3) Coryllos, P.: Giant tuberculose Cavities of the Lung: Pathogenesis, Pathologic Physiology. J. Thorac Surg. 8, 10, 1938. — 4) 海老名：肺結核空洞の吸引療法，結核，20, 429, 1942. — 5) 萩原：気管支末梢部および肺空洞の病態生理，日気食会誌，11, 7, 1960. 第57〜58回日内講演会発表，1960〜1961. — 6) 菅野：空洞の病態生理に関する研究，—とくに人肺空洞内温度について—日内会誌，48, 13, 1959. — 7) 小林，ほか：物理学（上），技報堂，1959. — 8) 榎本：圧力（計量管理技術双書(9)），コロナ社，

1959. —9）絹川，ほか：肺空洞の病態生理に関する研究—空洞と誘導気管支の合成樹脂鋳型標本による形態をを中心として，第36回日結総会発表，1961. —10）Haapnen, J.: Studies on the Gaseous Content Tuberculoses Cavities. Am. Rev. Resp. Dis. 80. I 1959. —11）Barsby, B.: Treatment of Cavities and Bronchial Tuberculoses. Livingstone L. Td., Edinbruch London, 1959. —12）岡本：肺結核空洞注入療法に関する研究（第1～3編），岡山医誌，4, 1281，1959. —13）上野：肺空洞の病態生理に関する研究—空洞内容の排出機転に対する実験的考察—日大医誌，19，2828, 1960. —14）青木，ほか：肺結核治療の病理（結核新書32集），医学書院，1955. —15）木原：結核性肺空洞の誘導気管支に関する病理組織学的並びに臨床的研究，京大結研紀要，8, 198, 1959. —16）村田：肺結核病巣の灌注気管支ならびに病巣気管支接合部の病理型態学的研究，九大結研紀要，5, 343，1959. —17）黒羽，ほか：嚢胞状空洞の退縮機転に関する病理組織学的研究，第36回　日結総会発表，1961. —18）海老名，ほか：呼吸音の周波数分析に関する研究，抗酸菌病研究雑誌，10，1，1955. —19）永山，ほか：呼吸音の周波数分析，最新医学，13，1809，1958. —20）中村，ほか：肺機能とその臨床，光文堂，1960.

急性ビールス性肝炎の電子顕微鏡的観察とその胆汁うつ滞型について

千葉大学医学部第一内科（主任　三輪清三教授）
谷　川　久　一

ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF VIRAL HEPATITIS WITH SPECIAL ATTENTION TO CHOESTATIC FORM

Kyuichi TANIKAWA
The 1st Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

概要　急性ビールス性肝炎68例に88回の肝生検を行ない，光学顕微鏡並びに電子顕微鏡的検索を行なつた．その結果，小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像は臨床的な黄疸と密接に関連していると思われた．黄疸発生機序に関しては電子顕微鏡的に，胆汁うつ滞型のビールス性肝炎では毛細胆管とDisse 腔の交通による胆汁の逆流が，また典型的な肝炎では肝細胞膜部分的欠損による胆色素の漏出が，黄疸発生の主体をなすと考えられる所見があつた．ビールス性肝炎の微細構造の変化では，早期よりの小胞体の変化が，諸々の肝機能変化と関連が深く，また肝細胞膜部分的欠損はトランスアミナーゼ等の血中逸脱酵素の増加を説明する形態学的根拠となると思われた．ビールス性肝炎の胆汁うつ滞型は，組織学的に全症例の$^1/_3$をしめ，典型的な肝炎に比し血清ビリルビン，アルカリ性フォスファターゼ，コレステロール値高く，トランスアミナーゼの低い血液化学的所見を示し，電子顕微鏡的には，同型の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあると考えられた．この変化は肝外閉塞性黄疸時の電顕所見と類似しているが，病因的には肝外性のものと異なり，一次的な変化と考える．なおこの型の肝炎の肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠として，毛細胆管に面した肝細胞原形質或は Microvilli の膨出による毛細胆管の閉塞があげられる．

近年，肝生検の導入により，今まで不明であつたビールス性肝炎の病理組織学的所見が明らかとなり，また，生化学的検査等の発達により，同疾患の病態生理学的追求の発展も著しい現在である．特に前述の肝生検は，ビールス性肝炎の診断，治療，予後の判定に欠くべからざるものであるばかりか，肝炎の病態解明に必須の方法であり，最近に至つてその組織化学的検索，更には電子顕微鏡による研究等から，肝病態時における肝の微細構造の変化と肝機能変化との関連に関する検討が，現在の肝臓病研究者の大きな課題[1]の一つとなつている．

著者は，急性ビールス性肝炎の肝生検材料について仔細に電子顕微鏡的検索を行ない，特に同疾患の肝の微細変化と肝機能変化との関連について考察を行なつた．また最近問題となつているビールス性肝炎時の肝内胆汁うつ滞について注目し，その組織学的，電子顕微鏡的検索を行ない，また肝内胆汁うつ滞著明なビールス性肝炎の胆汁うつ滞型（胆汁うつ滞性ビールス性肝炎），あるいは Watson, Hoffbauer の唱える胆細管炎性肝炎（cholangiolitic hepatitis）の本態を解明せんと試み二，三の知見を得，こゝに報告する．

研究方法

昭和30年11月より昭和36年7月まで当内科に入院せる急性ビールス性肝炎患者のうち，肝生検により明確に同疾患と診断せられた患者68例に88回の肝生検を行ない，その肝生検材料をもとにして検索を行なつた．そのうち流行性肝炎は54例，血清肝炎は14例である．通常，患者は肝生検後，ブドウ糖，ビタミン剤，その他の肝庇護剤の投与を受けたが，一部は副腎皮質ホルモン療法を受け，同ホルモン投与前後の組織学的変化も追求した．

1）組織学的方法

シルバーマン針を用いた肝穿刺生検材料を10%ホルマリン液あるいはオルト氏液に固定し，ヘマトキシリン・エオジン二重染色，ワンギーソン染色，マロリー・アザン染色，鍍銀染色を施行した．

2）生化学的方法

肝生検を行なつた際のＢＳＰ値，血清総ビリルビン値，血清直接ビリルビン値，血清アルカリ性フォスファターゼ値（Bessy 法），血清コレステロール値及びトランスアミナーゼ値（ＳＧＯＴ，ＳＧＰＴ）を測定した．

3）電子顕微鏡的方法

肝生検により得られた材料を速かに1%オスミウム酸庶糖加燐酸緩衝液（pH 7.4）にて2時間固定し，次いで型の如く脱水，メタクリレイト樹脂包埋を行なつた．包埋した材料を Sjöstrand型ウルトラミクロトームで超薄切片を作製し，明石ＴＲＳ（50万ボルト）電子顕微鏡にて観察した．

組織学的分類

著者は肝生検により得られた肝切片の組織学的所見より，特に小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滯像に注目し，それと肝細胞障害の程度より得られた68例を次の四つの型に分類した．すなわち，

A型：　びまん性の肝細胞変性著しく，散在性に肝細胞壊死像があり，また炎症性反応も著明であるが，小葉内胆栓がほとんど認められぬもの．

B型：　肝細胞変性は前者にはやゝおとるが著明で，しかも小葉中心部に胆栓が若干ないしは中等度に認められるもの．

C型：　肝細胞変性は軽度であるが，これに反して小葉中心部に胆栓著明な肝内胆汁うつ滯像を示すもの．

D型：　肝細胞変性及び小葉内胆栓いずれも軽微であるもの，この型の例のものは肝生検施行時が黄疸発生より1カ月以後のものであり，治癒におもむいた時期のものである．

なお A,B,C 型のほとんどの例は，黄疸発生より1カ月以内に肝生検を行なつたものである．

なお著者は，急性黄色肝萎縮を呈した劇症肝炎の2例を経験したが，いずれも死亡し生検材料を得る事ができず，従つてこれを除外した．

成　　績

〔1〕 組織学的所見

これらビールス性肝炎68例のうち流行性肝炎では，A型14例，B型8例，C型14例，D型18例であり，また血清肝炎ではA型4例，B型5例，D型5例でC型はない．両者をまとめるとA型18例，B型13例，C型14例，D型23例となる（表1）．しかるにD型は治癒におもむいた時期のものであり，これを除外すると，A,B,C 型いずれもほゞ同じ割合で存在する．

A型は，典型的な急性ビールス性肝炎の像を示すもので，びまん性の肝細胞変性，散在性の肝細胞

表1．四つの組織学的型（A，B，C，D）を示すビールス性肝炎の数

	流行性肝炎	血清肝炎	計
A型 肝細胞変性（卅～廾） 胆栓（－～＋）	14	4	18
B型 肝細胞変性（廾～卅） 胆栓（廾～卅）	8	5	13
C型 肝細胞変性（＋～－） 胆栓（卅～廾）	14	0	14
D型 肝細胞変性（－～＋） 胆栓（－～＋）	18	5	23
計	54	14	68

A，B，C型は黄疸発生後1カ月以内に肝生検を施行する．

D型の多くは，黄疸発生後1カ月以後のものである．

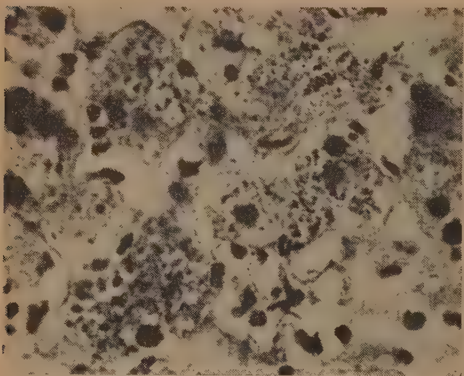


図1．典型的な肝炎（A型）の組織像
肝細胞変性著明であり，又肝細胞内胆汁色素も著しい．

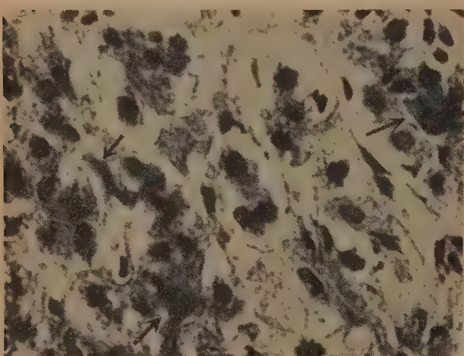


図2．胆汁うつ滞型肝炎（C型）の組織像
肝細胞は，変性軽度であるが，胆栓が多くみられる（矢印）．

壊死像があり，肝細胞は膨化，粗鬆化，肝索不整が著明で核も萎縮，膨化あるいは空胞化しているものも見られる．またビールス性肝炎に比較的特有といわれている Eosin Bodyなどもみられる．かゝる如く肝細胞変性が著しいにもかゝわらず，胆栓がほとんど認められないのがこの型の特徴であるが，しかしこの型を示すものでは，肝細胞内の胆汁色素は比較的多くみられる(図1)．特に肝細胞変化の著しい部分によく認められる．小葉内及び門脈域の細胞浸潤も著しい．

B型はA型に類似するが，肝細胞変性がやゝ軽く，小葉中心部に若干ないしは中等度に胆栓を認

表2．肝内胆汁うつ滞像（胆栓を示す症例の）数及び頻度と黄疸発生後の期間との関係

黄疸発生後の期間	全生検数	胆栓を有する生検材料		
		数	百分率（%）	
0～7日	8	7	87.5	
8～14	9	7	77.8	
15～21	9	6	66.7	72.3
22～28	14	10	74.3	
29～35	7	4	57.1	
6～8週	16	7	43.8	
9～16週	24	10	41.7	
無黄疸性肝炎	1	0	0	
計	88	51	58.0	

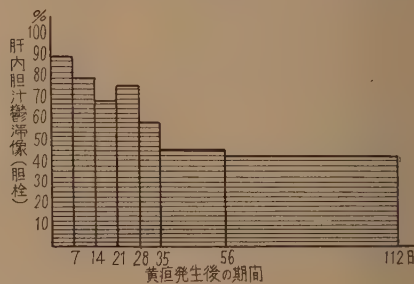


図3．肝内胆汁うつ滞の頻度と黄疸発生後の期間との関係（胆栓出現）．

めるものである．A,B型はいずれも典型的な通常のビールス性肝炎に相当するものと思われる．

C型は肝細胞変性は軽微であり，小葉中心部を中心として胆栓著明な肝内胆汁うつ滞像を示すのを特徴としており（図2），組織学的にはビールス性肝炎の胆汁うつ滞型（胆汁うつ滞型ビールス性肝炎）に相当するもので，また Watson, Hoffbauer のいう胆細管炎性肝炎もこの中に含まれるものと思われる．細胞内胆汁色素は著明ではないが，胆栓の著明な部位では時として認めることがある．このC型は，門脈域の胆管の変化の少ないことを除けば，肝外閉塞性黄疸と類似している．

〔2〕 小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像の頻度と病期に関して（表2，図3）

急性ビールス性肝炎患者68例に88回の肝生検を行なつたが，小葉内胆栓の存在する像を示したも

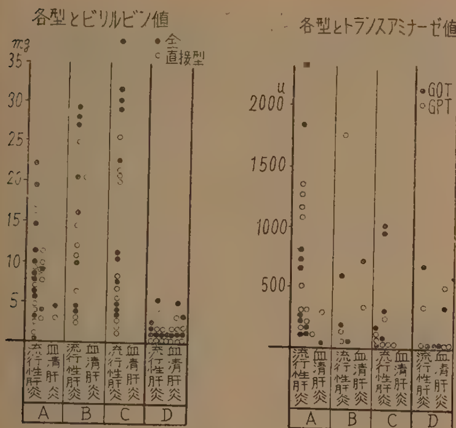


図　4

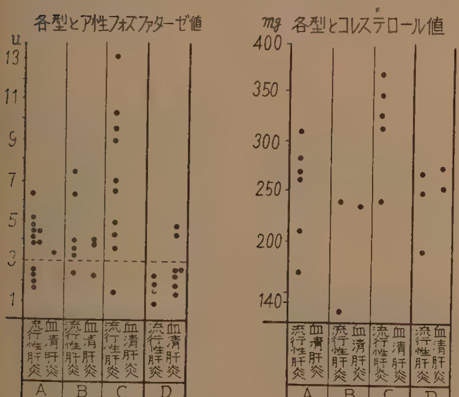


図　5

のは88のうち51で全体の58%にあたる．特に黄疸発生後5週間以内に行なつた47例中34例に（72.3%）胆栓を認めた．また黄疸発生後1週間以内のものでは，この胆栓を認める頻度が最も高く，漸次少なくなる．1例の無黄疸性肝炎ではその組織像に胆栓をまつたく認めなかつた．

〔3〕　血液化学的所見

血清ビリルビンは胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像が著明になるに従つて，すなわちC型において高値を示すものが多い（図4）．すなわち血清ビリルビン値と胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞の程度とは平行する結果を得た．同様にC型においてはA,B型に比し，血清アルカリ性フォスファターゼ及び血清コレステロール値が高い傾向にある（図5）．これに反しC型では他に比して血清トランスアミナーゼ値は低く（図4），これは組織学的にみて肝細胞変性の軽微なのとよく相関する．BSP値には三者に差を認めなかつた（図6）．

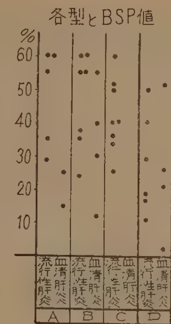


図　6

〔4〕　電子顕微鏡所見

1)　典型的な急性ビールス性肝炎（A型）

核：　核は一般に他の細胞小器官の変化に比して正常に近い像を示していることが多い．しかし

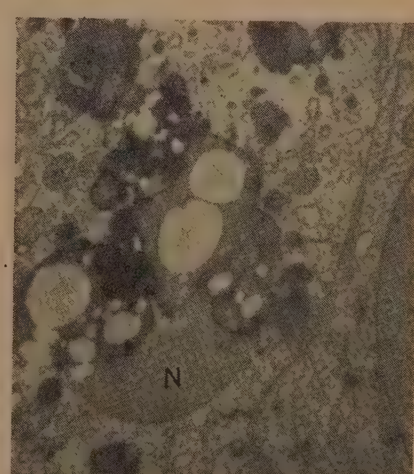


図7．典型的な肝炎（A型）の電顕像（×7000）核（N）の著明な空胞形成及び変性像を示す．原形質内小器管の変化も著しい．



図8．典型的な肝炎（A型）の電顕像（×24000）
糸粒体（M）の膨化，その基質の淡明化が著しく糸粒体膜が一重膜となり，又糸粒体膜の一部破綻もみられる．粗面小胞体（RER）も胞状に拡大，断裂等がみられる．



図9．典型的な肝炎（A型）の電顕像（×6000）
胆汁色素と思われる電子密度の高い輪状ないしは層状の顆粒（BP）が多数見られる．

正常の核は通常円形に近いのであるが，不整な形を示すこともあり，特に核膜に凹凸を生ずる場合がしばしばある．時として核小体の腫大を認めることもあり，また核内の空胞形成，電子密度の高い顆粒の沈着のみられることもあり，これらは核の変性課程を示すものであろう（図7）．このような核膜の変化，核の空胞形成等のある細胞では，細胞質も強度に変性せる像がみられる．また比較的しばしば核の分裂像がみられるのは，肝細胞の再生を示すものといえよう．

糸粒体：　糸粒体の変化は，一般に球型のものが多く膨化の像を示す．変化の著しい細胞では異形像を示すこともあるが，Cristae mitochondriales は比較的よく保たれているものが多い．糸粒体膜の二重膜が，多くは一重膜となつてみられることの多いのも一つの所見といえよう．また一部では糸粒体が異常に膨化し，基質が淡明となり，糸粒体膜が一部破綻せる像も時としてある（図8）．

小胞体：　小胞体の変化は細胞内小器官中最も初期より見られる変化であり，またその変化も著しい．この変化は粗面小胞体では胞腔の拡大，断裂及び小胞顆粒（Parade の顆粒）の消失等である（図8）．

細胞原形質内顆粒：　細胞原形質内特に細胞膜の近くに 250〜 500Å 位の小さな顆粒が多くみられ，これは正常では認められぬものである．また空胞内に輪状ないしは層状の電子密度の高い大きさ 0.5〜3μ 位の顆粒がしばしばみられる（図9）．この顆粒は光学顕微鏡では細胞内胆汁色素の多くみられるところに見られるので，細胞内胆汁色素と考える．この細胞内胆汁色素の認められる細胞原形質は一般に変化が著しい．脂肪滴は認められることは少ない．

細胞膜，毛細胆管，細胞間隙：　細胞膜は著明な変化を受け，Disse 腔に面する細胞膜の Microvilli は多くは消失し，細胞膜はまつたく平坦化した像がみられ，また細胞膜よりなる毛細胆管も Microvilli を失い平坦化し，時として毛細胆管として認められぬことも少なくない．更に高倍率でみると Disse 腔ないしは細胞間隙に面した細胞膜の部分的欠損がみられ，その破綻欠損せる部

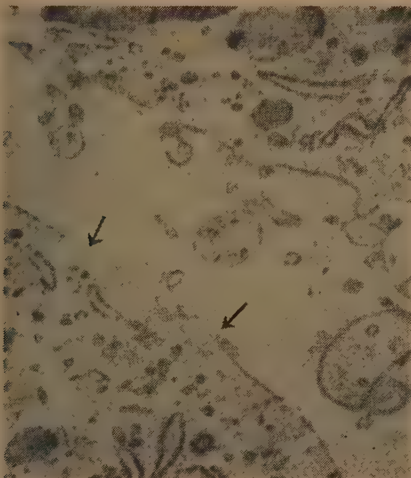


図10. 典型的な肝炎（A型）の電顕像（× 14000）
肝細胞膜の部分的欠損（二つの矢印の間）がみられ，細胞内容物の流出する像がみられる．



図11. 典型的な肝炎（A型）の電顕像（×3000）
Disse 腔（D）の著しい拡大がみられ，腔内に無定形の物質，細胞内容物の流出せると思われるものも含まれる．嗜銀線維（Rf）の増生が認められる．

位から細胞内容物の流出せる像も時としてみられる（図10）．細胞間隙は時として離開を示すが，その間隙に色素顆粒を認めることはほとんどない．

上皮細胞，Disse腔，線維増生：　上皮細胞は

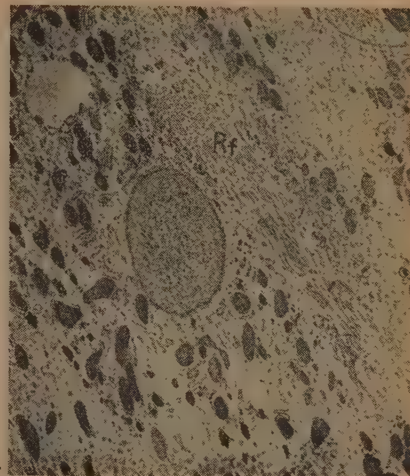


図12. 典型的な肝炎（A型）の電顕像（×4000）
嗜銀（細網）線維（Rf）が細胞間隙に侵入し，変性著明な細胞中に入り込んでいる像がみられる．

核の異型化，原形質内の大小腔胞及び電子密度の高い顆粒の認められることが多い．Disse 腔は一般に拡大してみられることが多く，また腔内に無定形の物質を含み一部は細胞内容物の破損せるものと思われるもの（図11），時として淡明な大きな物質を含むこともある．また正常ではわずかしか認められぬ Disse 腔内の嗜銀線維が肝炎の比較的早期よりその増生が認められ，また細胞間隙に侵入せる像，更には変性崩潰せる細胞内に入り込んでいる像がみられる（図12）．

2）　ビールス性肝炎の胆汁うつ滯型（胆汁うつ滯型ビールス性肝炎C型）

この型の電子顕微鏡所見は，核 Mitochondria 等に余り著明な変化が認められず，小胞体も典型的な肝炎に比して変化の程度が軽い．これに対して，毛細胆管は異常に拡大せるものが多く，その直径は5μにも及び，またその内腔に突出せる Microvilli の断裂，減少，消失せる像がみられ（図13，図14），またその内腔に電子密度の高い胆栓と思われる顆粒を含むこともある．また，毛細胆管腔に細胞原形質の膨出せる像のみられることがあり（図15），これが毛細胆管腔を部分的にあるいはほ



図13. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の電顕像（×3000）
肝細胞内小器官は正常に近いが，著明な毛細胆管（B）の拡張と，その Microvilli の減少が見られる．

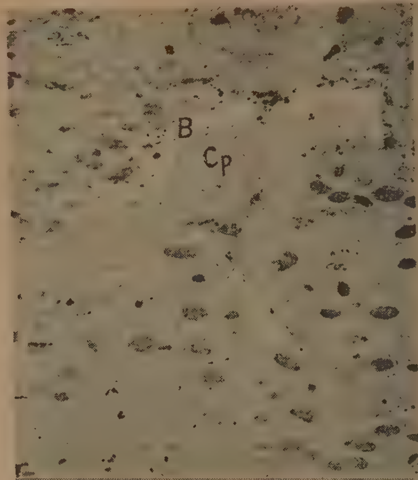


図15. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の電顕像（×5000）
毛細胆管腔（B）の原形質の一部（CP）が膨出し，管腔を狭めている．

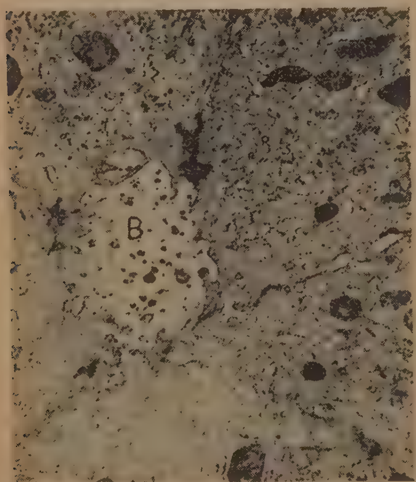


図14. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の電顕像（× 11000）
著しい毛細胆管（B）拡張とその Microvilli の断裂，減少がみられる．又微細顆粒を腔内に含む．

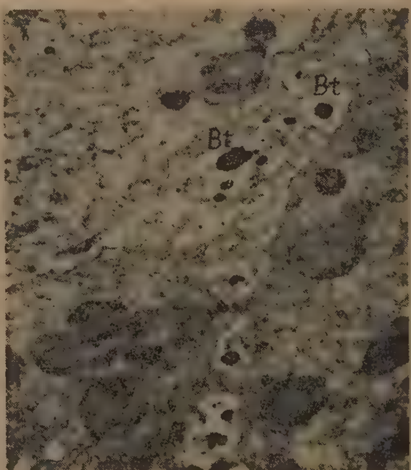


図16. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の電顕像（× 15000）
離開した細胞間隙に胆栓と思われる電子密度の高い顆粒（Bt）が認められる．

とんど完全に閉塞している所見がみられる．この膨出せる原形質は，他の部分の原形質と境されており内容はほとんど等質であり，わずかに小顆粒を含むにすぎないことが多い．この膨出せる原形質は時に毛細胆管腔に脱落せる像を示すこともあり，又この膨出せる原形質は，膨大せる Microvilli を疑わせる所見を示すこともある．

また一部の Desmosome の部位が離開し，拡大せる毛細胆管と Disse 腔と交通し，離開せる細胞間隙に電子密度の高い胆栓と思われる顆粒が

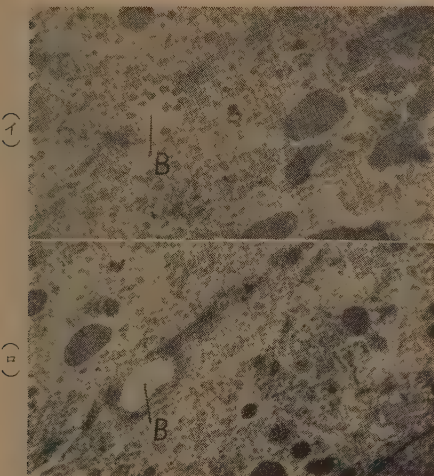


図17. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の副腎皮質ホルモン療法後の電顕像（× 10000）
（イ）はほゞ正常に復した毛細胆管像
（ロ）は毛細胆管壁の肥厚著しく，Microvilli もみられない．細胞間隙の離開はなくなつている．

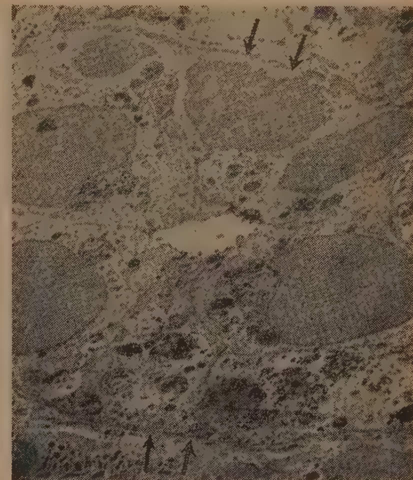


図18. 胆汁うつ滞型肝炎（C型）の電顕像（×3000）胆細管（bile ductule）像である．Microvilli の消失，上皮細胞内の多数の顆粒が認められるが，管腔の拡大はない．なお矢印は basement membrane である．

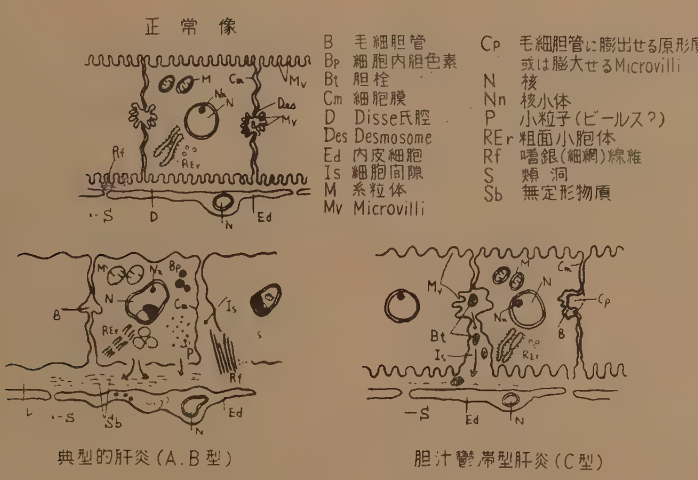


図　19

みとめられる（図16）. この型の肝炎に副腎皮質ホルモンを投与した後の所見では，毛細胆管はほゞ正常に復し，拡大もなく Microvilli も正常像を示す所見がみられたが（図17（イ）），一部の毛細胆管ではその壁が異常に肥厚し，Desmosome の部分の電子密度も高くなつている所見がみられる（図17（ロ））. また細胞間隙の離開は認められなくなつている．

この胆汁うつ滞型の肝炎の胆細管（bile ductule）の電子顕微鏡像をみると，管腔に出ているMicrovilliは断裂，あるいは消失し，またその上皮細胞中には多くの電子密度の高い顆粒を含み，また核の変型を示すものもあるが，管腔の拡大及び上皮細胞間隙の離開せる像は認められなかつた（図18）.

以上の電顕像をまとめて模式図化したのが図19である.

考　案

〔I〕微細構造の変化と肝機能

肝の病態時における肝微細構造の変化と肝機能変化との関連に関する検討の重要性はいうまでもないことであり，肝の微細構造の変化に関しては最近 Novikoff[2] 等の秀れた綜説も報告されているが，個々の疾患における検討は未だ充分ではない現状である.

1）ビールス性肝炎の黄疸発生機序に関して

イ）小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像と黄疸発生

肝炎においては，肝内胆汁うつ滞（Intrahepatic Cholestasis）は，組織学的に通常小葉内の胆栓で表わされる．この小葉内の胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞が黄疸と密接に関係していることはMallory[3]，Weinbren[4] 等により指摘されているところであるが，最近 Dubin[5] も肝炎におけるこの肝内胆汁うつ滞が臨床的に黄疸の経過，血清ビリルビン値と関連が深いことを 214の肝生検材料をもとにして報告している．著者の成績も黄疸発生後５週間以内に施行した肝生検の72.3%に小葉内胆栓を認めており，しかもこの胆栓出現の頻度が黄疸発生後１～２週の黄疸の強い病期に高く，漸次低くなつて行くこと，更には，胆栓著明な胆汁うつ滞型の肝炎（C型）に血清ビリルビン値が他に比して高値を示すものが多く，一般にこの胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞の程度と，血清ビリルビン値は相関を示す事等は両者の関係の深さを物語るものである．そして又 Popper[6] 等は，無黄疸性肝炎においてこの胆栓を認めなかつたと報告しており，著者も同様な１例を経験していることは，更に両者の関連の深さを裏付けるものであろう.

ところでこの胆栓の著明にみられる胆汁うつ滞型の肝炎（C型）の電顕像をみると，その主病変は毛細胆管にあり，肝細胞内小器官の変化は軽微である．すなわち毛細胆管は拡大し，その Microvilli は減少或は消失し，また管腔には胆栓と思われる顆粒を含み，一部では Desmosome の離開から毛細胆管と Disse 腔との交通像がみられる．この毛細胆管と Disse 腔との交通像は胆汁の血中への逆流を意味するもので，黄疸発生を説明する形態学的根拠を与えるものと信ずる．ことにこの交通像に対しては，電子線照射による人工産物ではないかという人々[7] もあるが，著者は離開交通した細胞間隙に胆栓と思われる顆粒を見出していることは，この胆汁逆流を裏付けるものといえよう．かくして胆汁うつ滞著明な肝炎の黄疸発生に，この交通像が重要な意味を持つものと思われる.

ロ）肝細胞内胆汁色素，細胞膜部分欠損と黄疸発生

前述の細胞間隙の離開が直ちに胆汁逆流を意味しないことは，胆栓のみとめられない典型的な肝炎（A型）においても電子顕微鏡でみると，細胞障害の著しい余り肝細胞が萎縮した如き像を呈し，したがつてこの細胞間隙の離開像もしばしば見られる所見であるからである．しかしこの場合，離開した細胞間隙に胆栓と思われる顆粒を認めず，胆汁逆流を裏付ける形態学的所見がない．この点に関して著者は電顕的所見より，典型的な肝炎（A型）においては肝細胞障害が著しい結果，肝細胞の胆汁排泄能あるいは処理力が障害され，また細胞全体に比例して毛細胆管も極度に障害され，したがつて肝細胞より毛細胆管に胆汁が排泄され難いためにこの胆汁逆流がおこりにくいと考える．このことは典型的な肝炎（A型）においては，胆栓が認められないにもかゝわらず肝細胞内胆汁色素が比較的多くみられ，特に肝細胞変性の

著しい部分に多いということは，これを裏付ける所見といえよう．すなわち著者は，この肝細胞内胆汁色素は肝細胞障害著しい結果，胆汁成分は毛細胆管に排泄されず，肝細胞内にうつ滞したものと考え，これを肝細胞内胆汁うつ滞(Intracellular Cholestasis）と呼びたい．そこでこれら典型的な肝炎（A型）の黄疸発生を説明するものとして著者は，肝細胞膜の部分的欠損が重要な意味を持つものと考える．光学顕微鏡でみると，通常の肝炎では，相当肝実質障害があつても肝細胞はまつたく壊死に落ちいつている像は少なく，ほとんどの細胞は細胞膜も含めて一応原形を保つているかに見える．しかるに電子顕微鏡でみると，この様な細胞膜の部分的欠損がしばしば見られ，内容物の流出せる像のみられることは，この胆栓の余りみとめられぬ典型的な肝炎（A型）の黄疸発生を説明する形態学的根拠となるのではなかろうかと考える．またこの細胞膜部分的欠損は，広範囲でなければ容易に修復されるものであろうと推定する．

こゝでビールス性肝炎における黄疸発生をまとめると，形態学的に二つのメカニズムが考えられる．すなわちその一つは毛細胆管とDisse腔との交通による胆汁逆流と，もう一つは肝細胞膜部分欠損による胆汁色素の漏出である．

胆栓著明な胆汁うつ滞型の肝炎は，肝細胞は比較的正常に近く細胞膜部分的欠損もみられず，肝細胞の胆汁処理及び排泄機能も割合よく保たれ，胆汁は毛細胆管に排泄される．しかし肝内性の閉塞性機転（この発生病理については後に考察する）により胆汁うつ滞を生じDesmosomeの離開を生じ，毛細胆管とDisse腔との交通がおこり胆汁が逆流して黄疸を生ぜしめる．また典型的な肝実質障害強く，肝内胆汁うつ滞の少ない肝炎の場合は，肝細胞は高度に障害され肝細胞の胆汁処理ないし排泄能力に支障をきたし，著者のいう肝細胞内胆汁うつ滞を生ぜしめ，部分的に欠損した肝細胞膜より外に胆汁色素が漏出し黄疸を生ぜしめると考える．勿論どの型の肝炎の場合でも多かれ少なかれ両メカニズムが働いて黄疸を発生せしめると考えられる．胆細管(bile ductule）が黄疸発生機序にどの様な役割をなしているかは電子顕微鏡的に同部分を多く観察することが困難なことから，確言はできない．著者は後述する様に肝内胆汁うつ滞著明な肝炎の胆細管の電顕像を二，三見ているが，黄疸発生を裏付ける形態学的根拠は見出せなかつた．

2）細胞膜部分的欠損，Disse腔の拡大と血中逸脱酵素について

肝細胞障害の著しい典型的な肝炎では，細胞膜は平担化し，そのMicrovilliは多くは消失し，時として細胞膜の一部欠損があり，その部分より肝細胞内容物の流出の所見のあることは前述の黄疸を説明する一つの手懸りとなるばかりか，トランスアミナーゼを初めとする諸酵素が肝炎において血中に増加するメカニズムを説明する形態学的根拠を支えるものと思われる．Disse腔の拡大はしばしば見られる肝炎の所見であるが，この拡大はその腔内にたまつた内容物の充満と肝細胞の萎縮によると思われ，その内容物は細胞膜部分欠損よりの流出物や毛細胆管Disse腔の交通による胆汁成分の逆流によるものと考えられる．

特にその内容物が一様でなく多彩な微細物質を含んでいることは，肝細胞内容物の流出によると考えられる．勿論Disse腔は類洞と交通している故，これらの物質も血中に流出することは当然考えられることである．最近Holle[8]もこの細胞膜の部分的欠損に着目し，種々考察を加えていることは興味深い．

3）肝細胞内小器官の変化と諸肝機能変化

粗面小胞体が比較的早期より胞状拡大，断裂等の変化を示すことは，粗面小胞体が蛋白合成に関与していると考えられていることから[9)10)]，肝炎にあらわれる血清蛋白分画の変化，諸膠質反応の変化と関連があると思われる．また粗面小胞体がSteroid代謝，解毒作用にも重要な関連があることから，肝炎の一連の肝機能変化に関係していると思われる．

4) その他

肝炎において比較的早期より Disse 腔内の嗜銀線維の増生がみられ，その嗜銀線維が細胞間隙に侵入し，更には変性壊死におちいつた細胞内にまで侵入せる像のみられるのは興味ある所見で，この様な変化が肝機能変化に如何に反映するかという点に関しては，今後の検討にまちたい．また肝細胞原形質中に 250～ 500Å 前後の小顆粒が肝炎の早期に多くみとめられ，Holle[11] 等はこれをビールス様物質と呼んでいるが，著者はこれを積極的に否定する材料を持たぬ．この様な小顆粒は，小胞体その他の小器官の断裂したものとも考え得る．

〔II〕ビールス性肝炎の胆汁うつ滞型（胆汁うつ滞型肝炎）について

1946年 Watson, Hoffbauer[12] は，ビールス性肝炎の中に肝外閉塞性黄疸類似の臨床的所見を示し，その肝生検所見では，肝細胞の障害は軽微で胆汁うつ滞が著明である例のあることを報告し，彼等はこれを胆細管の透過性亢進という仮説をもうけその病態を説明し，これを胆細管炎性肝炎 (cholangiolitic hepatitis) と名付けたが，その後この様な型の肝炎の存在の有無が種々議論され，またその本態に対する考察がなされて来ている．たまたまこの様な肝実質障害が少なく，しかも著明な肝内胆汁うつ滞を示す肝炎が種々の薬物の摂取後にもおこることが知られ，内外の多くの報告[3]があり，最近に至り電子顕微鏡的検索から，その主病変が毛細胆管障害によることが二，三の内外の学者により報告[14]されている．ところでビールス性肝炎においては，多少とも組織学的に肝内胆汁うつ滞像を示すものは相当数あることは前述の通りであるが， Dubin[15] は最近ビールス性肝炎のうち，肝内胆汁うつ滞著明でしかも肝細胞障害の軽微なものをビールス性肝炎の胆汁うつ滞型 (cholestatic form of viral hepatitis) あるいは胆汁うつ滞型肝炎 (cholestatic hepatitis) と呼んで，この様な胆汁うつ滞型の肝炎のまれではないことを報告している．ところで著者の分類によるC型のものは，まさにこの胆汁うつ滞型の肝炎に相当するもので，組織学的には肝細胞障害少なく肝内胆汁うつ滞著明であり，血液化学的にも血清ビリルビン，アルカリ性フォスファターゼ，コレステロール値が通常の肝炎に比して高く，また臨床的にも食欲減退，全身倦怠といつた全身症状が少なく，肝外閉塞性黄疸と類似の所見を呈し，また時に黄疸が長く存続し，副腎皮質ホルモンの投与によつて初めて黄疸の消退することがあり，したがつて臨床的にもこの胆汁うつ滞型をビールス性肝炎の一つの型として分けて考える意義は充分あると思われる．また著者の成績ではこの胆汁うつ滞型肝炎が全体の1/3近く存在することを示したことは，臨床上意味が大きいと考える．なお Watson, Hoffbauer のいう胆細管炎性肝炎は，この胆汁うつ滞型の中に含まれ，しかも同型のうちでも肝内胆汁うつ滞が著明で肝細胞障害の極めて少ない典型的なものに相当する様であるが，この病態の主病変が彼らの考えた様に胆細管にあるかは後述する様に疑問があり，疾患名として“胆細管炎性”と名付けるのは適当ではないと考えられ，広くビールス性肝炎の胆汁うつ滞型ないしは胆汁うつ滞型肝炎の名で呼ぶ方が妥当と思われる．

ところでこの胆汁うつ滞型肝炎の電子顕微鏡像は前述の如く，主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあり，この所見はまさに肝外閉塞性黄疸時の電子顕微鏡所見と極めて類似している[16]．かゝる事実はその両者の病態が極めて類似であることを示すものであり，またこの胆汁うつ滞型肝炎が肝外閉塞性黄疸と類似の臨床的，血液生化学的所見を示すゆえんであろうと考える．しかし病因的には肝外閉塞性黄疸の場合は，あくまでも肝外閉塞による胆路系の内圧上昇並びに肝外胆道の炎症が上行性に波及しておこした二次的な変化であるのに対し，この胆汁うつ滞型の肝炎の場合は，あくまでも一次的な毛細胆管障害であろうと思われる点が異なる．

ステロイド投与後の毛細胆管及び細胞間隙は正

常に復しているが，時に毛細胆管の壁の肥厚せる所見のみられることは興味あることである．

ところでこのビールス性肝炎の肝内胆汁うつ滞は如何なるメカニズムによつておこるか．すなわち肝内に如何なる閉塞機転が働くかについては諸々の推論がなされているが，未だ定説はない．著者の得た電子顕微鏡による形態学的所見は，毛細胆管及び Microvilli の変化と毛細胆管 Disse 腔の交通像が主であり，そのうちでとくに細胞原形質の一部あるいは Microvilli が変性し，毛細胆管腔に膨出し，時にそれが毛細胆管腔を閉塞せる像を示すことは，一応この肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠になると思われる．そしてまたその膨出せる原形質の一部或は Microvilli の脱落は，胆栓形成のもとになつていると考えられる．またしばしばみられる毛細胆管の拡大は，この閉塞機転の結果として説明され得る．最近 Steiner[17] もこの点を重視していることは著者の見解と一致するものである．

なおこの胆汁うつ滞型の肝炎の胆細管（bile ductule）の変化については，著者の観察の限りではたしかに若干の変化が認められたが，これをもつて同型肝炎の主病変であるとは考え難い．胆細管の部位は電子顕微鏡的に非常に観察が困難であり，多くを観察することは至難なことであり，今後の一層の検索にまつ所大であるが，著者はやはり同型肝炎の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあると考える．

著者の成績で血清肝炎に胆汁うつ滞型の肝炎を見出せなかつたのは，ビールスの違いによるものかとも考えられる．

結　論

急性ビールス性肝炎68例に88回の肝生検を行ない，光学顕微鏡並びに電子顕微鏡による検索を行なつた．特に著者は肝内胆汁うつ滞と黄疸との関係，黄疸発生機序に関する形態学的所見，肝微細構造の変化と肝機能変化との関連及びビールス性肝炎の胆汁うつ滞型に関し重点をおき検討考察を行なつた．

1）小葉内胆栓で表わされる肝内胆汁うつ滞像は，ビールス性肝炎肝生検材料の58%に存在し，また黄疸発生後5週間以内に行なわれた肝生検材料の72.3%にみられた．また黄疸発生後1～2週の黄疸の強い時期にこの肝内胆汁うつ滞を示す頻度が高く，漸次低下してゆく傾向にあつた．またこの肝内胆汁うつ滞の程度と血清ビリルビン値は平行する傾向にあつた．無黄疸性肝炎の1例には胆栓を認めなかつた．

以上の如くビールス性肝炎における肝内胆汁うつ滞像と黄疸とは密接に関連するものと考える．

2）急性ビールス性肝炎の黄疸発生機序に関しては，電子顕微鏡的に二つのメカニズムが考えられた．すなわち肝内胆汁うつ滞著明な胆汁うつ滞型肝炎においては，黄疸発生の主体が毛細胆管と Disse 腔の交通による胆汁の逆流によるものであり，また肝細胞障害の著しい典型的な肝炎では，肝細胞膜部分的欠損による胆汁色素の漏出であると形態学的に考えられる所見があつた．

3）典型的な肝炎の肝細胞膜にしばしば部分的欠損がみられ，細胞内容物の流出する像のみられるのは，肝炎における血中逸脱酵素の増加のメカニズムを説明する形態学的根拠を与えるものと思われる．粗面小胞体の早期よりの変化も，肝炎における血清蛋白分画の変化をはじめとする諸肝機能変化と関連があると考える．

4）肝細胞障害少なく肝内胆汁うつ滞の著明な胆汁うつ滞型の肝炎は，組織学的にビールス性肝炎肝生検例の約1/3に存在し，血液化学的には血清ビリルビン，アルカリ性フォスファターゼ，コレステロール値高く，トランスアミナーゼ値の低い傾向を有した．また電子顕微鏡的にみると，この型の肝炎の主病変は毛細胆管及びその Microvilli の変化にあつた．この所見は肝外閉塞性黄疸の所見と類似するが，肝外性のものと異り，一次的な障害と考える．なおこの型の肝炎の肝内胆汁うつ滞の肝内閉塞機転を説明する一つの形態学的根拠として，毛細胆管に面した肝細胞原形質或は Microvilli の膨出による毛細胆管の閉塞があげられる．

（本研究の要旨は，第47回日本消化機病学会総会，第3回国際肝臓病研究会日本支部会総会及び第58回日本内科学会講演会において発表した）.

文　献

1）三輪：綜合医学，18, 67, 1961. —2）Novikoff, et al. Am J. Med., 29, 102, 1960. —3）Mallory: J.A.M.A. 134, 655, 1947. —4）Weinbren: J. Path &. Bact., 64, 395, 1953. —5）Dubin: Gastroenterology, 36, 645, 1959. —6）Popper and Schaffner: Liver: Structure and Function 187, MacGraw 1957. —7）高木，他：肝臓，2：1, 1960. —8）Holle: Dtsche Med. Wocht. 85, 48, 2089, 1960. —9）Moule, et al.: J. Biophys. Biochem. Cytol 7, 547, 1960. —10）渡辺：生体の科学，11, 2, 1960. —11）Holle: Dtsche Med. Wocht. 85, 48, 2089, 1960. —12）Watson, et al.: Ann Int. Med. 25, 195, 1946. —13）三輪：綜合臨牀 8, 1424, 1959. —14）Schaffner, et al.: J. Lab. & Clin. Med. 56, 623, 1960. —15）Dubin, et al.: Am. J. Med. 29, 55, 1960. —16）三輪，他：診断と治療，49, 1109, 1961. —17）Steiner, et al.: Am. J. Path. 39, 41, 1961.

胃癌摘除後に線維素溶解現象による著明な出血性素因を来たした1例

金沢大学医学部第二内科（主任：　村上元孝教授）
松田　保，加藤正義
小竹　要，恩地一彰

A CASE OF MARKED HEMORRHAGIC DIATHESIS, CAUSED BY FIBRINOLYSIS

Tamotsu MATSUDA, Masayoshi KATŌ, Kaname ODAKE, Kazuaki ONCHI
Department of Internal Medicine (II),
Kanazawa University, School of Medicine
(Prof.: Mototaka Murakami)

概要　34才の男子．昭和31年より胃腸症状あり，昭和34年5月某病院にて開腹，胃幽門部に腫瘍を認め，胃・十二指腸の吻合を行なう．昭和35年7月胃通過障害のため本学本庄外科にて胃摘除を行なう．この時胃癌の膵体部への広範な癒着・浸潤を認めた．昭和35年12月上旬より四肢関節痛多発，昭和36年1月下旬より，口唇・歯肉よりの出血傾向，右口角の潰瘍を生じ，2月1日当科へ入院した．中等度の貧血を認め，尿潜血反応は強陽性で，血液凝固学的検査により線維素溶解現象の発現，出血時間，Ca 再加時間の延長，fibrinogen の低下，prothrombin 時間の延長，栓球数の減少などを認めた．輸血による治療を行なつたが，鼻出血・皮下出血加わり，2月6日脳出血により死亡した．本症例における出血性素因の原因としては， tissue activator, tissue kinase などの血中流入による線維素溶解現象の発現による fibrin の溶解ないし各種血液凝固因子の破壊が考えられる．

緒　　言

ある種の病的状態で，一旦凝固した血液が再び流動状態となつたり，fibrin が溶解されることは古くから知られている．すでに1761年 Morgagni は，急死した人の血液が凝固しないことを記載し，1893年には Dastrè が，かゝる現象を fibrinolysis（線維素溶解現象）と呼んでいる．近年血液凝固機序研究の進展と共に，線維素溶解現象発現の機序についても次第に明らかとされつつあり，生理的生体防禦機転の一つとして，又出血性素因や滲出性変化などと密接な関係を有する病的状態の一因として，又更に進んで血栓症治療の一手段として，種々の面から注目されて来ている．

線維素溶解現象が出血性素因を惹起し得ることは，1941年 Reiman により "thrombolytic purpura" として報告されて以来かなり多くの報告[1)〜4)]があり，本邦においてもすでに畔柳らの報告がある．著者らは今回膵転移を認めた胃癌の切除後，著明な出血性素因を来たし，遂に脳出血を惹起して死の転帰をとつた1症例に遭遇し，諸種検査の結果，線維素溶解現象により著しい出血性素因を来たしたと思われるのでここに報告し，い

ささかの考察を加える.

症　例

患者：　34才，男子，会社員.

初診：　昭和36年1月31日.

主訴：　歯肉ならびに口唇からの出血.

家族歴：　父系祖父が脳卒中，父が急性腹膜炎，父系伯父が胃癌により死亡している.

既往歴：　特記すべき疾患なし．ツ反応既陽性．性病否定．これ迄特に出血性素因を認めたこともない.

現病歴：　昭和31年頃より空腹時上腹痛を認める．昭和34年2月頃より急に食餌の好みが変り，5月頃より食後嘔吐腹痛あり，時に吐血を認めるようになつて某病院にて開腹，胃幽門部に腫瘍を認め，胃・空腸吻合術を行なつた。入院約10日で退院し，以後小康を保つたが，昭和35年7月上旬より食欲不振，食後の呑酸・胸やけ・悪心・嘔吐を認めるようになり，遂に摂食不能となつたので7月18日当学本庄外科へ入院した．当時上腹部に腫瘤を認め，尿潜血反応陽性，肝機能に異常なく，出血時間3分であつた．7月21日開腹，胃幽門部後壁に超鶏卵大，硬，表面粗糙凹凸不平の腫瘤あり（写眞参照），広範に膵体部及び横行結腸に癒着浸潤し，大彎側には超桜実大のリンパ節腫脹とPakettenbildungが見られた．胃摘除を行なつたが，8月2日再び通過障害を来たし再手術を行なつている．腫瘍組織病理検査の結果は胃癌（大円形細胞癌）であり，以後胃腸症状は認めなかつた．同年12月上旬より左膝関節痛を認め，関節腫脹はなかつたが，疼痛は運動に際し増悪した．関節炎として治療を受けたが効果なく，12月23日当学整形外科にて外傷性関節炎を疑われている．以後疼痛増悪し，昭和36年1月10日別の病院で関節腔の穿刺排液を行なつた．穿刺液は血性ではなかつたという．排液により関節痛は軽快するので以後頻繁に関節腔の穿刺排液を行なつている．1月20日頃より関節痛は右膝・左肘・左足の諸関節に及び，口唇・歯肉より出血するようになり，又右口角に潰瘍を生じ，出血が止まらないので，1月31日当科外来を訪れ，2月1日入院した.



写　眞

入院時所見ならびに経過：　体格中等，栄養衰え，皮膚蒼白，貧血性を呈し，右口角に潰瘍あり，該部からの出血を認める．表在リンパ節腫脹は触知しない．脈拍数84，整，動脈壁彈力性，硬化を認めない。体温37.6°C（午前7時).

肺肝境界は打診上第6肋骨，心濁音界はほゞ正常，心尖部に収縮期雑音を聴取する．血圧は104/78mmHg，心電図正常。

呼吸器異常所見なく，胸部X線像正常.

腹部扁平，上腹部正中線上に手術痕あり，上腹部に強い抵抗と圧痛を証明するが，腫瘤を触知せず，肝・脾・腎もまた触知不能である．腹水は認められない.

両下肢末端に軽度の知覚鈍麻，諸腱反射の減弱を証明するが，浮腫は認めない。両膝その他の諸関節の形状・運動にも他覚的には異常を認めない。

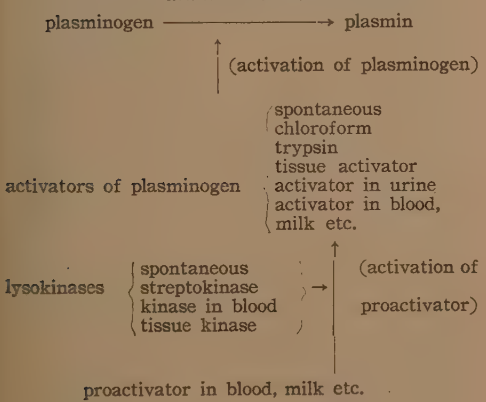
尿は藁黄色，混濁し，アルカリ性，1日量1000～1300cc，尿蛋白弱陽性，糖・ビリルビンは陰性，ウロビリノーゲン正常，沈渣中赤血球1視野1～2個，白血球0～1個，顆粒円柱1～2個（乾燥系強拡大）を認める。

糞は黒褐色，潜血反応強陽性，粘液又は寄生虫卵を認めない。

Table 1. Studies on blood coagulation (1961.2.2.)

bleeding time (method of Duke)	>2 days （延長）
Rumpel-Leede's sign	（±）
platelet count (method of Fonio)	49,000
recalcification time	360 sec. （延長）
thromboplastin generation test (modification of the method of Biggs-Douglas)	
plasma factor	65% （低下）
serum factor	84% （正常）
prothrombin time (one-stage method of Quick)	(Jan. 31) 24.8 sec. （延長）
	(Feb. 2) 36.0 sec. （延長）
factor VII (modification of the method of deVries)	38% （低下）
fibrinogen (method of Ratnoff-Menzie)	108 mg/dl （低下）
plasmin (modification of the method of Quick)	61% （増強）
plasminogen (modification of the method of Quick)	7% （低下）
caseinolytic activity (modification of the method of Scott)	2 unit （増強）
caseinolytic activity (+streptokinase) (〃)	1 unit （低下）
trypsin inhibitor (modification of the method of Kunitz)	4300 unit （増強）
antithrombin II (modification of the method of Jürgens)	52% （低下）
antithrombin III (modification of the method of Jürgens)	56% （低下）

Table 2. 線維素溶解現象発現機序模式



(Astrup[5] による)

血液所見；　血色素65%(Sahli), 赤血球 270×10^4, 色素係数 1.2, 網状赤血球 4‰, 栓球49,000 (Fonio 氏法), 白血球7,400 (好中球69%, 好酸球 8%, 単球 2%, リンパ球21%), 流血中癌細胞・L.E.細胞は証明されない. 血沈 1 時間値 9 mm, 2 時間値20mm, 血清梅毒反応いずれも陰性, C反応蛋白試験強陽性 (4 mm), Rose 反応陽性.

肝機能検査：　黄疸指数(Meulengracht) 7.0, 血清総ビリルビン 0.6mg/dl, 直接ビリルビン 0.2 mg/dl, 間接ビリルビン 0.4mg/dl (Evelyn-Molloy 氏法), 血清コバルト反応 R_2 (5), 血清カドミウム反応 R_9, ルゴール反応 (—), 高田氏反応 (Jetzler 氏変法) 3時間 (—), 24時間 (—). CCF反応24時間 (—), 48時間 (±).

空腹時血糖 120mg/dl (Somogyi 氏法), 血清アミラーゼ16単位, 尿アミラーゼ16単位.

血清総蛋白量 6.6%, A/G 0.82, albumin45.5%, α_1-globulin 7.5%, α_2-globulin 6.3%, β-globulin 11.3%, γ-globulin 29.4%, 残余窒素 44mg/dl.

血液凝固学的検査（表参照）：　入院後, 鼻出血, 歯肉出血, 皮下出血が著明となり, 輸血400ccを行なつたが, 2月5日午後9時頃より脳出血によると思われる左片麻痺を来たし, ついで昏睡状態に陥つて2月6日午前3時55分死亡した. ちなみに2月5日午後6時の血圧は 108/66mmHg である. 剖検は家族の許可を得られず不能であつた.

以上より, 本症例における脳出血は, 入院当初より見られた著しい出血性素因によると考えられる.

考　案

本症例における著明な出血性素因は, 血液凝固学的検索の結果より, 線維素溶解現象の発現, fibrinogen, prothrombin, 或いは第VII因子の低下, 栓球の減少などにより生じたものと見られるが, なかんずく線維素溶解現象が最も大きな役割を果したと考えられる.

線維素溶解現象は急性に起こる場合として, (1)重篤かつ広範囲の外傷, (2)出血によるショッ

ク，(3)火傷，(4)輸血（ことに溶血の起こつた場合）・輸液，(5)妊娠異常，月経，分娩（ことに胎盤早期剝離，羊水栓塞，流産，妊娠中毒症，子宮内胎児死亡など)，(6)大手術（ことに肺・膵・子宮などの)，(7)電撃，X線照射，(8)アドレナリン注射などがあり，慢性に見られる場合として，（i）急性白血病，眞性赤血球増多症，thrombocythemia，慢性肝実質障害（ことに肝硬変)，（ii）広範な転移を来たした悪性腫瘍（ことに前立腺，胃，膵，肺，卵巣など）などがあげられる．これらの場合，血中の線維素溶解酵素が一次的に増加したのか，又，plasminogen activator の増加があつて，このため plasminogen→plasmin の転化が起こり，二次的に Plasmin が増加したのかを決定することは一般に困難である（図参照)．前立腺癌の場合は癌細胞より直接線維素溶解酵素が出るとされているが，その他の場合には線維素溶解現象の発現に際して plasminogen activator の増加を認めている場合が多いようである．もちろん，plasmin の増加に伴ない，antiplasmin が充分に増加すれば線維素溶解現象は見られない．逆に plasmin はさして増加しないのに antiplasmin の低下が起こつて線維素溶解現象の発現の見られる場合がある．慢性肝実質障害，ことに肝硬変に見られる線維素溶解現象にかゝる場合が多いとされているようであるが，最近 deVries は，肝脾の腫大を伴なう chronic myeloproliferative disease の1例に antiplasmin の著明な低下に基づくと思われる線維素溶解現象の発現を観察し，報告している[6]．

膵臓癌における線維素溶解現象発現については Ratnoff[1] はじめ多くの報告があるが，その原因としては，トリプシン，組織 activator による plasminogen の活性化，tissue kinase の血中流入による plasminogen proactivator の活性化が考えられる．本症例における線維素溶解現象発現は，膵に癌転移の認められた点，以上の如き機序による膵の干与が大きな役割を果したことが考えられる．他に本症例では関節痛の多発が認められる点膠原病様疾患の潜在も考えられる．著者らは先に膠原病における線維素溶解作用亢進傾向を認め報告しているが，もし本症例に膠原病の併存があれば，これも線維素溶解現象の発現に有利に作用していることが想像される．

かゝる線維素溶解現象の発現は fibrin clot の溶解を招き，又 fibrinogen，prothrombin，第V因子，第VIII因子，第IX因子，第X因子などの血液凝固因子も破壊されるので容易に出血性素因が惹起される．

fibrinogen 減少の原因としては，(1) plasmin による破壊，(2) 血栓の発生により fibrinogen →fibrin の変化による fibrinogen の消費，(3) fibrinogen 産生の低下があげられる．本症例においては plasmin による破壊に基づく減少が第一に考えられるが，fibrinogen の plasmin による破壊は fibrin の破壊に比して困難であるとの見解もあり，McKay ら[7] は，線維素溶解現象発現に血栓の発生が併存することが fibrinogen 減少に必要であると主張している．McKay らによれば，streptokinase を家兎の静脈内に注射しても，又 bacterial endotoxin を静脈内に注射して多数の血栓を生ぜしめても，それぞれ単独ではほとんど fibrinogen の低下は認められないのに反し，streptokinase と bacterial endotoxin を同時に注射することによつて，はじめて一部の家兎に著明な fibrinogen の低下乃至消失が見られたという．又，試験管内で，血漿に streptokinase を加えて放置しても殆ど fibrinogen の低下は起こらないのに，これに少量の thrombin を加えると，fibrinogen の著明な減少乃至は消失の起こることを観察している．したがつて本症例においても，血栓症の発生があればさらに容易に fibrinogen の減少が起こつたであろうことが想像される．事実，血栓の多発乃至は血栓の多発に加える線維素溶解現象の発現により著明な低 fibrinogen 血症を来たした例[8)9)] も多く報告されている．ことに興味深いのは血栓症が癌，ことに膵臓癌に好発することで，例えば Sproul は

4268例の剖検例中 332例に静脈内血栓を認め，そのうち半数が癌患者に発現し，ことに膵臓癌では多発性血栓の発現率が高く，膵臓癌患者47例中47%に血栓の発現が認められ，又他臓器癌の膵転移例では 183例中13%に血栓を認めたと報告している．又 Thompson[10] は膵臓癌 157例の剖検でその31%に血栓を認め，ことに膵体部及び尾部の癌では血栓の発現率は高いと報告している．癌患者における血栓の多発の原因としては，Thompson は，腫瘍組織の壊死に陥つた部分より，血中に Moolten のいわゆる“Thrombozytosin”が遊離して栓球の粘着性を高めること，また Stefanini は，組織 thromboplastin の流入による血液凝固性の亢進をあげている．癌において栓球の増多傾向を認めている報告も多く，これも又血液凝固性を亢進し得るであろう．悪性腫瘍において血清中 trypsin inhibitor の増加することについても多くの報告がほゞ一致しており，著者らもこれを認め報告しているが， trypsin inhibitor にはある程度の antiplasmin 作用があるので，或いはこのことも悪性腫瘍における血栓の好発に関係を有するのかも知れない．又，ある種の膵疾患において血液凝固性の亢進を認め，膵摘除後血液凝固性の低下を見たとする報告も多く，又，トリプシンが plasminogen を活性化する一方，試験管内で血液凝固に促進的に作用するとなす報告もあつて，少なくとも膵が血液凝固性の亢進にある種の役割を果していることが推測される．本症例においては不幸にして剖検の機会を与えられなかつたが，本症例において癌浸潤が膵体部に見られたことは，膵体部の癌にことに血栓の発現率が高いという Thompson の報告に対比し興味深い．ただ本症例では肝機能障害の著しくない点，肝における fibrinogen 産生の低下は考えにくく，又 trypsin inhibitor の変化が antiplasmin の変化をある程度反映するとすれば，antiplasmin の減少による plasmin 活性の相対的増加も又考えにくいのではないかと思われる．

栓球の著しい減少も当然本症例における出血性素因を助長したと考えられる．この栓球の減少は悪液質による骨髄機能障害の結果とも見られるがかなり極端で，もし血栓の多発が起こつたとすれば，そのために消費されて減少し，いわゆる“Thrombotic Thrombopenic Purpura”の如き状態を来たしたとも考えられる．

prothrombin 時間の著しい延長も本症例における出血性素因を助長していると考えられるが，肝機能障害が著しくない点，かゝる低 prothrombin 血症を招来するに至る程の V.K 利用障害は考えられず，臨床症状より見て，V.K 吸収不全はもしあつたにしろ軽度と想像されるので，これは線維素溶解現象による prothrombin の破壊のためと考えられる．但し線維素溶解現象発現時の prothrombin 時間の延長は第Ｖ因子の破壊のためで，むしろ prothrombin は破壊され難いとなすものもあり，又こゝでも Rapaport[9] が前立腺癌の1例において認めているような，血栓の多発に伴なう血液凝固因子の消費による低下を否定できない．

著者らは，血清中 trypsin inhibitor と fibrinogen 量との間にかなり高い正の相関を見出しているが，本症例では逆の結果を得た．trypsin inhibitor は，組織，ことに膵組織中に多量に存することが知られているが，本症例における trypsin inhibitor の異常な増加には，癌による組織の破壊が密接な関係を有しているのではないかと推測される．

他に本症例では antithrombin の低下が見られるが，Innerfield らは広範囲に広がつた膵疾患において血漿 antithrombin の低下を報告している点興味深い．Innerfield らはトリプシンの静脈内注射後の各種血液凝固因子の変動を観察し，antithrombin は血中トリプシンの intravascular response ではないかと述べているが，むしろ plasmin の関与を考えたい．

本症例では，fibrin 減量法でも，又 casein 分解能の形で測定しても，plasminogen がむしろ低下しているのが見られる．これは plasminogen

activator の増加により plasminogen が活性化されて plasmin を生ずるために消費されて減少したと考えられるが，このことからも，本症例における線維素溶解現象発現において主役を演じたのが，plasmin であつてトリプシンその他の蛋白分解酵素ではないことが想像される．

かゝる線維素溶解現象の発現に低 fibrinogen 血症を伴なつた場合の治療としては，(1)輸血，(2)ＡＣＴＨ，コーチゾン等，(3) soybean trypsin inhibitor，(4) 抗 plasmin 剤（例えば ε-aminocaproic acid），(5) fibrinogen，antiplasmin の静脈内投与，(6)原因疾患の治療などがあげられる．輸血は fibrinogen，antiplasmin の補給として意味があるが，多量の plasminogen も又同時に患者体内に注入されることになり，一時に大量を行なうことには危険がある．ＡＣＴＨ，コーチゾンなどは antiplasmin を増加せしめ，全体として線維素溶解現象抑制に働くとされており，Dameshek らは前立腺癌における線維素溶解現象発現例に使用して有効であつたと報告している．Tagnon らは soybean trypsin inhibitor の静脈内投与により antiplasmin を増加せしめた，或いは線維素溶解現象を抑制したと報告しているが，有効量使用時の中毒の危険を指摘するものもあり，かつ soybean trypsin inhibitor 自体が血液抗凝固作用を有するという弱点がある．

結　論

膵転移を有する胃癌の摘除後に，線維素溶解現象によると思われる著しい出血性素因を来たした1症例につき報告した．

（本論文の要旨は第31回日本内科学会北陸地方会において発表した）．

（昭和36年5月4日　第31回北陸地方会推薦）

参考文献

1) O.D. Ratnoff: J. Clin. Invest., 31 : 521, 1952. — 2) B.G. Firkin et al.: Brit. J. Haematol., 3 : 193, 1957. — 3) I.K. Kellock et al.: Brit. Med. J., 11 : 487, 1958. — 4) R.L. Biben et al.: Ann. Int. Med., 49 (4) : 917, 1958. — 5) T. Astrup: Blood, 11 (9) : 781, 1956. — 6) S.I. deVries et al.: VIIIth International Congress of Hematology, 1960. — 7) D.G. McKay et al.: New Engl. J. Med., 261 (23) : 1150 1959. — 8) J.H. Graham et al.: New Engl. J. Med., 257 (3) : 101, 1957. — 9) S.I. Rapaport et al.: Am. J. Med., 27 (1) : 144, 1959. — 10) C.M. Thompson: Am. J. Med. Sc., 223 : 469, 1952.

内科学会地方会

1.感染症　2.呼吸器　3.結核　4.循環器　5.消化器　6.肝臓・胆嚢　7.寄生虫　8.新陳代謝　9.ビタミン　10.内分泌　11.泌尿器　12.神経系　13.造血組織・リンパ組織　14.アレルギー　15.膠原病　16.腫瘍　17.運動器　18.中毒　19.診断技術・検査法　20.療法　21.老人病　22.その他

1. 第28回　信越地方会・昭和36年6月4日・於諏訪赤十字病院講堂
2. 第133回　関東地方会・昭和36年9月2日・於日本医師会館講堂

○印は演者

感染症

〔信越 28〕 粟粒状の肺散布陰影を認めた黄疸出血性レプトスピラ症の1例

三条総合病院内科　寺田　宏，小林　稔，中川　昭英，斎藤　素一

脳膜刺激症状と粟粒状肺散布陰影とを認めた黄疸出血性レプトスピラ症の1例を報告し，このさいの肺陰影を本症によると考えた．

39才の農夫．9月初め，腫で蹠を傷つけ，15日より感冒感，19日悪寒発熱，23日黄疸発見，翌10病日頭痛・黄疸・筋肉痛・咳嗽・悪心を主訴として受診．黄疸を認め，球結膜充血，脈拍90整，心臓に異常なく，肺右下部呼吸音粗，肝正中線上2横指，浮腫なく腓腸筋握痛著明，項部強直を認めケルニッヒ陽性，右側にバビンスキー反射を認めた．白血球数8900，赤沈中間値67，胸部X線像に粟粒状の散布性肺陰影を認めた．翌25日入院し，SM, PAS, IHMS の3剤併用，強心・肝剤および止血剤を使用し，数日後には自覚症，発熱および脳膜刺激症状はまつたく消失し，赤沈は漸次正常値に，肝機能はやく20日間で好転した．12病日の髄液はキサントクロミーと781/3の細胞増多あり，36病日のそれはまつたく正常，肺陰影は35病日には，すでに消失．喀痰中結核菌陰性，血清学的には黄疸出血性レプトスピラ症と診断された．

脳膜刺激症状は，数日をへず消失したこと，髄液に細胞増多を認めながら蛋白増量のないこと，髄液の変化の消失の早いことなどから結核性よりはレプトスピラ症によると考えたい．肺陰影は，数年前よりツ反応が既陽性であり，家族全員に結核性疾患を認めないことから濃厚初感染による血行性結核とは考え難く，また3剤併用とは言いながら，25日後肺陰影がすでに消失しレプトスピラ症の好転の経過とよく並行し，かつ現病2カ月前の胸部X線像で異常を認めないことから今回播種型肺結核の様相を呈したとは考え難い．また成書にあるレプトスピラ症の肺病変としての気管支炎，気管支肺炎，循環不全による肺うつ血とも考え難い．本例も松藤教授などの報告のごとく，粟粒状の肺散布陰影はレプトスピラ症によるものと考える．しかしながらその病理解剖学的変化については明らかでない．

〔信越 28〕 気管支・肺カンジダ症の1例

岡谷病院　鳥羽　増人，松野　淳治

62才，大夫．生来健，昭和35年8月23日咳嗽，喀痰，2日後38.5°C，6日後X線検査で気管支肺炎と言われ9月8日入院．体格・栄養中等，平温平脈，心界やゝ縮小，右前胸上部および背上部で短，気管支音，時に小水泡音．Hb 62%，R 280万，W 4200，血液像著変なく血沈120 mm/h，ツ反応(－)，喀痰粘液性で結核菌，腫瘍細胞(－)，白色ブドウ球菌（＋），尿・尿正常，心電図は低電位差，V_3 V_4 で冠性T．胸部X線像は右肺尖から鎖骨下にかけて主滲出性の浸潤影，右中肺野にも散在性小滲出陰影を認めた．入院後平温でクロマイ投与し血沈も40mm/h に改善されたが，第3病週から最高39.2°Cに発熱，喀痰増加し，X線像上の改善も著明ではないため，トリアセチールオレアンドマイシンと SM を使用し解熱したが，血沈は97mm/h に促進，X線像では右上肺野の陰影ほとんど不変で，両下肺野にも新陰影出現し，断層撮影では右傍気管部に肺腫瘍を疑わせる鳩卵大の塊状陰影を認めた．咳嗽も増加し時々血痰あり，Davis (－)，Kürten（＋）．気管支鏡所見で著変でなく，喀痰の腫瘍細胞(－) であつたが，肺腫瘍を疑つて，ヘマトポリフィリン水銀，TSP やく3週間に亘り投与．11月1日喀痰中に少数のブドウ球菌，杆菌のほかにやゝ多数のカンジダ(以下Can)検出，次いで尿，屎，B胆汁からも Can が培養された．そこでトリコマイシンおよびヨードカリを投与

したところ，8日後喀痰中 Can（−）となつた．ただこれにより喀痰中の球菌類が再び増加し，発熱を来たしたので，コサ・テトラシンを再び併用した．やく1ヵ月後，右肺炎・鎖骨下のびまん性陰影はほとんど吸収され，血清蛋白増加，それまで認めた皮膚の乾燥，落屑も改善され下肢の浮腫も消退，喀痰もほとんど消失し，血沈36mm/h となつた．入院4ヵ月後，Canは培養でも尿，屎，喀痰，胆汁中すべて陰性となり，トリコマイシン，次いでコサ・テトラシンを中止したが再発なく，157病日で退院，以後4ヵ月を経過するが，異常はない．本例はブドウ球菌による気管支肺炎の形で始まり，途中では肺腫瘍が疑われ，抗生剤・抗腫瘍剤の投与により，二次的に菌交代現象が起こり，気管支・肺 Can 症の発生が促がされたものと考えられ，抗菌剤・抗 Can 剤の併用により初めて治効を治めえた．

〔関東133〕 **Cloaca によると考えられる敗血症兼汎漿膜炎の1剖検例**

東大伝研内科　○深谷 一太，北本 治

敗血症様の経過を示しながら，再三の血液培養によるも菌検出不能であり，強力な各種抗生剤療法にも抵抗し，進展を続けて死亡し，剖検時の髄液培養により初めて腸内細菌の一種である cloaca を検出した症例を示した．

39才，男．発熱 42°C におよび入院し，全経過やく20日間，日差 2～3°C におよぶ弛張熱を持続した．入院時意識清明，咽頭発赤著明，舌白苔（+），心濁音界正常，第Ⅱ肺動脈音亢進，左肺打診音濁，呼吸音弱，腹部異常なく，神経学的異常なし．白血球9400，血沈1時間値 80mm，尿蛋白（+）．

テトラサイクリン・ペニシリン療法を開始したが，右胸痛・呼吸困難起こり，クロラムフェニコール・ストレプトマイシン療法に変更．4日後X線像上肋膜炎を認む．エリスロマイシン・カナマイシンとし，デキサメサゾンを試みた．その後持続する白血球増多（12000～20000）および弛張熱・肝濁音界の消失，横隔膜上昇などを考え合わせ肝臓膿瘍も一応疑つた．やがて嘔吐起こり，ひとりごとを言い，指南力不確実となり，嗜眠傾向・歪顔・頭痛を訴えるごとき動作を見た．ペニシリン注入，クロラムフェニコールサクシネート静注，レオシリン注射を行なつたが，呼吸困難増し，全身痙攣起こり，強心剤，ハイドロコーチゾン注射も無効にて死亡した．項部強直およびケルニッヒは終始（−）．

病理解剖所見にて，右被包性肋膜炎あり，出血性漿液性の滲出液あり．心嚢腔にも漿液血性滲出液あり，線維性癒着を見た．髄膜には軟膜の肥厚混濁あり，脳室の軽度拡張と脳回短萎縮の傾向を見た．

剖検時採取した髄液の培養より，グラム陰性杆菌が発育し，同定の結果 cloaca に属することが判明した．分離菌はクロラムフェニコールとカナマイシンにのみ感受性を示し，他抗生剤には耐性であつた．

本例は最近の感染症の変貌および敗血症様疾患におけるグラム陰性杆菌の役割について考察するに好個の1例であると考えられた．

質問　国病東一内科　古屋 暁一

わたくしどもも cloaca による敗血症を1例経験しましたが，Fam. Enterobacteriaceae による敗血症では多くの症例が消化管，胆管系に原発巣がみられました（第35回日本伝染病学会）．その点，貴例ではいかゞでしたか．

答　東大伝研内科　深谷 一太

消化器系には臨床的にも，剖検上にも特に異常所見を認めませんでした．

呼 吸 器

〔信越 28〕 **発作中急性死を来たした気管支喘息の1例**

新潟大西川内科　佐々木英夫

いわゆる喘息死は非常に少なく，本邦ではほとんどその報告例をみない．われわれは最近，やく1年半の steroid 療法を中止の後，悪化し，発作中急性死を遂げた気管支喘息の1例を経験した．

症例．38才，男．母系祖母が気管支喘息．6才と37才の2回急性肺炎に罹患している．現病歴：昭和21年頃より喘息発作が始まり，次第に増悪，再三の入院加療も効なく，昭和34年9月某病院に入院．steroid 投与を開始し，昭和35年11月退院後も dexamethasone 1 mg/日を服用していた所，次第に Cushing 徴候著明となり，steroid 中止の目的で本年1月23日当科へ入院した．入院時体重 82kg で肥満し，満月様顔貌，野牛肩，皮膚線条，多毛，痤瘡など，Cushing 徴候著明であつた．心所見異常なく，肺打診鼓音状，呼吸音粗，乾性ラ音が聴取された．胸部X線像異常なく，心電図で ST の低下が認められた．尿，血液所見正常，血清電泳像で

α-,β-glob の増加が認められた．また尿 17-OHCS，17-KS は低値を示し，Thorn's test −21%，血清 Na/K 28 で副腎皮質機能の低下が認められた．21日より steroid を中止し，26日 Solganal B を注射したところ，全身に強い発疹を来たし，発作は増悪，Orthoxine，精製痘菌製剤に切換え一時軽快したが，再び増悪し，2月7日より喘息持続状態に陥り，dexamethasone 投与も効なく，10日早朝発作中急性死を遂げた．剖検では肺はいちじるしく腫大し，表面に多数の胞状気腫が認められ，また気管・気管支は粘液で満たされ，中・小気管支迄完全に閉塞されていた．そのほかうつ血および水腫所見が認められたが，急性炎症所見は認められなかつた．副腎皮質は各層共萎縮し，また胸腺リンパ体質を思わす所見が認められた．以上からみて本例の死因は合併症や，adrenal crisis によるものでなく，喘息発作そのものによる窒息死と考えられる．このさい steroid 中止により病気が悪化し，特異体質と相まつて強い allergy 反応を惹起し，さらに steroid 長期投与による iatrogenic adrenal insuff. のため反応を防止しえなかつたことが大きな要因と考えられる．

〔信越 28〕 気管支肺炎に続発した膿胸の1治験例

健保岡谷塩嶺病院　　堀江　省吾

われわれは18才の男子高校生で遷延した気管支肺炎に続発した急性膿胸を経験した．入院させて穿刺排膿，抗生物質の注入を反復するも効果をみとめなかつた．そこで開胸して排膿，ガーゼドレンを挿入して排膿を続けることにより予想に反して，膿胸腔は急速に縮小し肺の膨張は良好であり短期間に膿胸を治癒せしめえた．そして肋膜べんちも，ほとんど認めていない．膿胸の治療としては早期の徹底した排膿と有効なドレナージが大切である．

いたずらに穿刺排膿をくり返していては肋膜べんちを厚くすることが往々にしてあり，治癒も遷延する．常に外科と連絡を密にし時期を失せず外科的療法を考慮する必要があろう．

結　　核

〔信越 28〕 サイクロセリン(CS)の使用経験

国療新潟　　田中　泰次

当所に入院中の，難治肺結核患者55例を対象とし，CS 1日量 0.5g を単独または INH，1314TH，SI などとの併用の下に投与し，一応みるべき成績をおさめたので，ここに報告する．

治療対象：55例の内訳は，学研分類によるC型9例中有空洞7例，F型15例，切除または胸廓成形術後の患者15例，一側に加療変形あり対側にC型またはF型を有する患者16例であり，有排菌者50例，90%である．既往の治療は，全例3剤を2～6クール使用し，SM および PAS に対する耐性はいずれも 10γ である．

治療成績：1）喀痰の減少44%，咳嗽は34%に消失減少を見た．2）X線像の改善は，いずれも軽度改善に止まり，3ヵ月における判定では，基本病変で，52例中6例12%，空洞で21例中5例24%の改善率であつた．3）菌陰性化は，2ヵ月の塗抹で80%培養では56%，4ヵ月の塗抹で58%培養では49%，8ヵ月で同様に60%と36%にみられた．病型別では手術後の患者に良い結果を見た．また INH 耐性例にもかなりの菌陰転例を見た．4）副作用は9例に，頭痛，めまい，発熱，血痰などを見，2例が服薬を中止した．

以上の臨床成績より，CS は難治結核対策に有用であり，とくに耐性患者の術後排菌を陰性化するに役立つ．

〔信越 28〕 振盪培養によるサルファ剤の結核菌発育抑制作用の測定

信州大戸塚内科　　勝又　昭司，羽田　忠彦

われわれはすでに結核菌と Dubos 液体培地を用いて振盪しながら培養することにより，その世代時間（GT）を短縮し，著明な発育促進効果を示すことを報告し，さらにこの方法により結核菌の SM，PAS，INAH に対する感受性を迅速に測定しうることを報告した．

しかしサルファ剤では結核菌に対し静菌作用を示すため，完全発育阻止量の決定には困難が多い．われわれは Treffers などの 50%発育抑制（ID_{50}）を求める方法を試みたので報告する．

方法は前回発表した当教室考案の振盪培養装置により Dubos 培地（栄研）を用い，発育は比濁計により濁度で示す．サルファ剤として sulfisomezole，sulfadimethoxine，sulfisoxazole を用いた．人型結核菌 $H_{37}Rv$ では使用サルファ剤に対し，いずれも 1γ/cc の濃度では対照とほとんど同様な濁度を示すが，10γ/cc，100γ/cc の濃度では培養4日目以後から次第に差が大きくなり，6日目以後は対照の発育が強すぎて測定不能となる．しかし 100γ/cc の濃度でもかなりの程度に発育が認めら

れた．$H_{37}Rv$ の ID_{50} は4日目では sulfisomezole は 11.2γ/cc, sulfadimethoxine では 35.5γ/cc, sulfisoxazole では 35.5γ/cc であり，5日目では sulfisomezole は 14.1γ/cc, sulfadimethoxine は 41.7γ/cc, Sulfisoxazole は 63.0γ/cc であつた．なお臨床分離菌の数例について報告し，以上の方法の特長について述べた．

以上 ID_{50} を用いることにより，迅速にしかも定量的にサルファ剤耐性を取扱うことができた．

循　環　器

〔信越 28〕 **塞栓性脳膿瘍を併発した亜急性細菌性心内膜炎の1例**

信州大戸塚内科　　溝上　長男

亜急性細菌性心内膜炎の経過中，運動性失語症，脳室内出血の局所症候を示した塞栓性脳膿瘍を併発した1例を経験したので報告する．患者は30才，男．主訴は言語障害と右不完全片麻痺，既往歴として口峡炎，僧帽弁閉鎖不全がある．1960年7月ころより悪寒，発熱，悪心，嘔吐，頭痛，関節痛，指趾尖端部の有痛性腫脹および皮膚の紫色斑がしばしば出没した．1961年1月11日頭痛，嘔吐，不完全片麻痺が突然現われ，続いて痙攣発作，意識混濁，呼吸不整および促迫，高熱，激烈な発汗があつた．発作継続時間は5分間位で2回あり，意識回復後，右顔面神経麻痺，嚥下障害，不完全右片麻痺，運動性失語症，健忘症が現われた．入院時（13/I）弛張熱があり心尖部で収縮期，拡張期雑音を聴取し，右側半身に知覚減退を認め，右側膝蓋腱反射軽度亢進，病的反射なく，Kernig 陽性，項部硬直あり，白血球数 15200，血沈 73/94，血圧 120/72，脊髄液は Queckenstedt (−), Xanthochromie(+)，細胞数 215/3，細胞種類は多形核白血球と赤血球で，細菌学的検査では，血液培養，脊髄液培養ともに陰性で，両者のワッセルマン反応も陰性であつた．その後，抗生物質の大量投与により症状は好転してきたが，2月10日以前と同様の発作があり死亡した．剖検所見は，僧帽弁起始部に瘢痕性に弁の痕跡を認め，心内膜は僧帽弁口から左房にわたり瘢痕性となつており，一部に活動性病巣を認めた．脳は浮腫状で Operculm と G. parietalis inf. の部に拇指頭大の膿瘍状腫脹を認め，割面では，左側の G. frontalis inf., G. parietalis inf. の皮質下部より髄質部にかけて出血を伴なつた膿瘍が広範囲にあり，左側側脳室，左レンズ核を右側に圧排し，脳室内に少量の出血を認めた．膿瘍部の膿の培養により連鎖状球菌を証明した．

〔信越 28〕 **Saltron の使用経験**

新潟大西川内科　　石川紀一郎，坂井　洋一
黒川　恒男，竹内　正幸，渡辺　勝己

Saltron を浮腫疾患13例，高血圧疾患13例に，1日 100～600mg，2～45日間の連続または間歇投与を行ない利尿，降圧効果，電解質の変動ならびに副作用などを観察し，さらに，ほかの二，三の benzothiazide 系薬剤との比較をも試みた．

1）利尿効果；うつ血性心不全2例はともに有効でうち高血圧性心不全の1例は著明な降圧を伴なつた．Nephrose 症候群1例効果不確実，妊娠腎1例まつたく無効，Lipoidnephrose 1例有効であつた．うち後二者はK利尿が著明であつたが，Aldactone 併用でこの傾向はやゝ軽減した．肝疾患6例は全例有効であつたが，4例に低K血症をみ，うち2例は肝性昏睡を誘発した．水銀剤無効の癌性腹膜炎2例はともに有効であつた．

2）降圧効果；Reserpin 無効の3例，Camphidonium RS 無効の1例を含む本態性高血圧症全11例中10例に本剤の単独，あるいは Reserpin との併用で有効であつた．偏腎性高血圧症，亜慢性腎炎の各1例はそれぞれ無効および効果不確実であつた．降圧は投与後1～3日の間に比較的急速に現われるものが多かつた．

3）電解質の変動；血清 Na，K は他種 benzothiazide 系薬剤と同様，本剤投与後ともに低下傾向を示すものが多く，とくに浮腫疾患でこの傾向が強かつたが，肝疾患4例で低K血症をみた以外は，いずれも正常範囲内に止まつた．

4）副作用；26例中4例に吐気，食欲不振などの胃腸症状，4例に低K血症をみた他に，血清 γ-glob. が高値を示し，肝機能障害の比較的強いと思われた肝硬変症2例に肝性昏睡を誘発した．また急激な降圧によると思われるめまい，脱力感などを認めた．

5）他剤との比較；本剤 100～400mg で他種 benzothiazide 系薬剤の普通使用量とほぼ同程度の効果がえられ，その有効量から比較して本剤の力価は hydrochlorothiazide のやく1/2と考えられる．また本剤100～400mg の普通使用量では利尿，降圧効果とともに電解質への影響，副作用などについても他剤との間に特別の差異は認められなかつた．

〔信越 28〕 **解離性大動脈瘤の1例**

日赤長岡病院内科
村山　尚，鎌田秀一郎，山本　保

症例．25才，男，教員．突然激しい胸内絞扼感，呼吸困難に襲われ，某医より右橈骨動脈脈拍欠如が認められて2日後に入院し，6日目に解離性大動脈瘤の心嚢内破裂を起こした1例．

既往に特記すべきものなく性病を否定し，入院時右橈骨動脈脈拍欠如のほかに右上腕動脈腋窩動脈ともにふれなかつた．打診上心濁音の拡大が見られたが，心雑音なく血圧は左上腕で収縮期138，拡張期108で運動障害，知覚障害なし．

胸部X線像でも心陰影の左方拡大が見られたが大動脈には異常を認めず．心電図でほとんど全誘導にわたるST上昇を認めたが，鏡像形成はなかつた．赤沈1時間値56，2時間値76，白血球数10,400で心筋硬塞も一応考えられたが，その後の心電図でも鏡像形成，Q出現などが見られなかつた．入院後安静によつて症状は漸減しつつあつたが，6日目に床の上に起き上つたところ急死した．

剖検によつて心嚢にやく700ccの血液貯留あり，大動脈起始部の外膜に穿孔，同じ部の内膜にやく5cmの横裂を認め，ここより左鎖骨下動脈分岐部までに解離性大動脈瘤有り，この部の内膜にやく2cmの横裂を認めた．これらの部にアテローム，線維性癒着は無かつた．

本症は一見心筋硬塞様症状を呈したが，心電図などでそれが否定され，生前に一応本症も疑われたが，経過が割合に急速であつたため，剖検によつて確認されたもので，25才の若年者に起こつた稀な症例と考えられる．

〔信越 28〕 **トレパラノールの治療経験**

長岡中央綜合病院　藤中　新生

方法：血清コレステロール濃度200mg/dl以上の患者9例について，6〜8週の間1日1回1カプセル(250mg/dl)朝食前内服を行ない2週毎に血清コレステロール値(Zak-Henry氏法)，毛細管抵抗(紫斑計使用)，網膜所見(K-W千葉大変法)，心電図，尿蛋白，PSP(15分値)血圧，自覚症状，副作用などについてトレパラノール(デリトール)の効果を追求した．

成績：9例中8例(88.9%)に血清コレステロール値の低下が見られた．最大の減少例はネフローゼ症候群の1例で，投与後4週には454mg/dlから200mg/dlへと著明な低下を認めている．投与前値231mg/dl以上の場合には平均減少度41.4%，200〜230mg/dlの場合には平均減少度28.34%であつた．血清コレステロール値の減少が現われて来る時期は，多くは2週目でありおそくとも6週目である．毛細管抵抗に対してはほとんど効果は認められなかつた．K-W分類による眼底網膜の変化は好転せるもの9例中3例で，4例に悪化，2例が不変であつたが，好転悪化いずれもその度は僅少であつた．血清コレステロール値減少例8例中3例には網膜所見の改善が見られたが，ほかの5例は血清コレステロール値の減少にもかかわらず改善が著明でなかつた．心電図上所見ある9例中5例に胸部誘導でST-T低下の改善，高電圧の正常化などの改善が見られたが，4例は不変であつた．蛋白尿を有するもの5例中2例に尿蛋白の消失，1例悪化，2例不変，異常PSP値を有する9例中有効2例，悪化2例，不変が5例あつた．高血圧を示すもの4例中1例に正常化をみた．肩凝り・めまい・左前胸部絞扼感・頭痛・頭重感・不眠・記銘力減退・耳鳴・上肢しびれ感・息切れ・下肢脱力感・夜尿等のうち，肩凝りが50%の消失を見たほかは100%の消失の改善を見ている．副作用としては9例中1例に投与5週目に食欲不振が現われ，投与中止をするに至つた．以上のごとき成績であるが例数も少なく，短期間の使用経験であるので今後さらにその効果を追求して行きたいと思う．

〔信越 28〕 **興味ある房室伝導障害の2例**

信州大松岡内科　飯田　忠重，小野慊太郎
牛丸　俊夫，高見沢　例

不整脈を主訴として入院し，入院中心電図上多彩な房室伝導障害を示した2例を経験した．

症例1．25才，男，学生．主訴は不整脈および左前胸部圧迫感．家族歴には特記すべきことはない．既往歴：12才のころ鼻咽頭ジフテリアに罹患．現病歴：昭和28年不整脈を指摘されたことがあるが，心電図には異常はなかつたという．その後時々不整脈および左前胸部圧迫感を訴えていた．昭和35年9月14日，房室不完全ブロックの疑いで当科に入院．

入院時所見：脈拍数1分間40，整，血圧に異常なく，心電図所見ではPQ時間0.26秒で，房室伝導時間の延長を認めたが，第2病日ではWenckebachの周期を示す房室不完全ブロックを示した．第70病日ではPQ時間は0.48〜0.56秒と高度の房室伝導時間の延長を示したが，プレドニゾロン投与によりPQ時間は次第に短

縮し正常となり退院した.

症例 2. 23才，男，自衛官. 主訴: 左前胸部痛および不整脈. 現病歴: 昭和35年11月11日銃剣術の練習中軽度の不安感あり. その夜，左前胸部痛を訴え，某医の診察の結果，不整脈を指摘され入院した.

入院時所見: 心電図では PQ 時間0.48～0.56秒で，房室伝導時間のいちじるしい延長を認めた. 第13病日に心室補足を伴なう房室不完全ブロックおよび房室調律が出現した. 第18病日には等頻度房室干渉解離の像を示し，第73病日には Wenckebach の周期による房室不完全ブロックを示した. 以上のような心電図所見がくり返されていたが，次第に脈拍は整となり，PQ 時間も0.20秒とほぼ正常に復した. 以上の2例とも不整脈を主訴として入院し，心電図上多彩な房室伝導障害を示したが，長期入院中にほゞ正常調律に復した興味ある症例と思われるので報告した.

〔関東133〕 **房室ブロックを伴なう発作性心房性頻拍の2例**

国病東二内科

伊藤 綏，柴田 久雄，○鈴木 信

ジギタリス中毒の時出現するといわれる房室ブロックを伴なう発作性心房性頻拍の2例を報告した. 房室ブロックの型としては1例は 2：1 で，ほかの1例は最初2：1 で後に完全ブロックに移行した. 両例とも発作後もなおジギトキシンを続行したが，1例は回復して洞調律に戻り1例は回復せぬまま死亡した.

本頻拍の発生原因にかんしては，1) ジギタリス中毒による心房筋の刺激発生伝導系の刺激作用と，抑制作用の組合わせによる. 2) 血清Kないし細胞内Kの低下による. 3) 心臓の器質的疾患によるという，三つの説に概括することができる. 本報告例では発作発現までに用いたジギトキシンの量は 33mg と 44mg で，いずれも過量ではなく，なんらジギタリス中毒の症状を示していなかつた. また Oram らの迷走神経刺激法による分類にても前者はジギタリスによらないものに属する. 血清Kとの関係は，1例はクロロサイアザイドを用いているが，両側とも血清Kの低下はみられなかつた. また1例は基礎疾患として結腸肉腫があり強度の貧血もあつて，myocardosis も強く，全身状態がきわめて悪かつたので，死因はジギタリス中毒であるとはいいがたい. ほかの1例には心筋硬塞があつた. 以上から本不整脈は心臓の器質的疾患と，もつとも関係があるように思われた.

なお Oram のいう迷走神経刺激法による本不整脈の鑑別法としてアシュネルの眼球圧迫試験を行なつたところ，患者は一時脈拍触知不能になり非常に険悪な状態に陥つたので，本法はかならずしも安全な方法とはいいがたい.

〔関東133〕 **巨大左房を示した僧帽弁膜症の1剖検例**

東大上田内科

○内田 英一，八木 繁，黒岩 昭夫

志場 正光，村尾 覚，上田 英雄

症例. 32才，男，会社員（机上作業）. 既往歴および現病歴: 8才リウマチ熱，2ヵ月後かなりの心拡大を有する僧帽弁狭窄閉鎖不全症と診断された. 22才絶対性不整脈を指摘され，以後入院まで3回浮腫発現，治療により軽快したが，生活基準設定の目的で入院. 入院時現症および検査成績: 安静時呼吸困難（－），浮腫（－），血圧 110/70mmHg，左胸部変形著明，肝1横指. 血液・尿・屎正常，リウマチ活動性（－），血液生化学正常，RBF・GFR 軽度低下，静脈圧 112 mmH_2O，肺活量 1800cc，胸部X線像上著明な心拡大，特に左第3弓の突出あり，斜位所見でも高度の左房拡大が考えられた. 循環時間エーテル法8.5″，デコリン法で苦味を感ぜず，上述高度の左房拡大のためと推測した. 心電図上心房細動，左室拡大ないし左室側伝導障害の像を認め，VCG でもほぼ同様所見. 心音図; 心尖部にて全収縮期性雑音，拡張期ランブルあり，OS，Ⅲ音は不明. 右第5肋間にも全収縮期雑音があるが呼吸性変動なく，別に拡張早期に過剰心音をみる.

退院後死亡までの経過: New York Heart Association 分類Ⅱ度の状態にて，ジギ剤服用しつつ通勤. 昭和36年3月8日来院帰宅途上急変して死亡. 剖検所見; 心重量 630g で，紙様（厚さ 1mm）壁を有し，高度拡張（ホルマリン固定後容積 500cc，生前推定 1000～1200 cc）を示す巨大左房をもつ僧帽弁狭窄閉鎖不全症. 組織学的には左房壁心筋全層に myolitisch な変性をみるが，心内膜は正常より薄く，弾力線維には断裂・増生像なく，正常より減少していた.

考案: 本症の左房容積評価のため，僧帽弁膜症60例の胸部X線像上の各測定値および病理的に心疾患25例の剖検心の左房容積を検討したところ，いずれも他症例とかけ離れた大きさを示した. 本例は臨床経過が長く，か

つ心房細動を有する僧帽弁膜症であるが，このほか病理組織的に血栓原性の心内膜の肥厚の欠除・弾力線維形成不全（先天性または後天性）の特徴があり，これが巨大左房形成の一因をなしたものと考えられる．

〔関東133〕 **解離性大動脈瘤の1剖検例**

横浜市大守内科

千秋 淳雄，進藤 芳雄，牛尼 俊樹

患者は50才，男．既往症としては17才の時梅毒に罹患，21才の時最高 190mm/Hg の高血圧を指摘された．家族歴には特記すべきことなし．

主訴は息切れ，顔面，下肢の浮腫感，33年ころから主訴に気づき；35年12月当科受診．当時血圧 230/120mm/Hg，心拡大，大動脈弁口に収縮期および拡張期雑音，心尖に収縮期雑音あり，強心剤で治療したが効果なく，36年3月入院．血清ワ反応（卅）のため強心剤に併用し，ペニシリン療法を施行．当時尿蛋白（卄），沈渣に赤血球，顆粒硝子様円柱を認め，眼底は KWⅡa であつた．4月下旬軽快退院したが，5月31日に再入院．同夜突然顔面紅潮，激しい腰痛，ついでショック状態となつた（血圧100/60mmHg）．嘔気，嘔吐あり，強心剤の投与2時間後血圧 176/96 に上昇し，一般状態軽快したが，6月2日早朝突然死亡した．

剖検所見：心のう腔に凝血 200g を混じた約 800cc の血液あり，心肥大・拡張を認め，大動脈起始部に横走する 4.7cm の内・中膜断裂を認め，これより腸管動脈分岐部までの解離性大動脈瘤を見た．

大動脈弁に軽度拡張．組織学的には大動脈中膜の弾力線維断裂および栄養血管の侵入像があつた．心筋には筋線維の変性，間質の線維増生があつた．腎の小動脈，細動脈の硝子化，中動脈の内膜肥厚等の変化があつた．

以上の所見から本態性高血圧症に合併した梅毒性大動脈中膜炎による解離性大動脈瘤と考えられる．

消 化 器

〔信越 28〕 **Chilaiditti 症候群（Die intermittierende Interpositio Hepato-diaphragmatica）の3例**

新潟県厚生連魚沼病院 近藤 宏英，加納 学

中村 三郎，北村 雄哉，東泉 東一

1910年 Chilaiditti が横隔膜と肝表面との間に大腸の一部が嵌入することを発見して以来，これは Chilaiditti 症候群と呼ばれよく知られている事実であるが，本邦では富樫などの1例のほかこの報告はみられない．われわれは最近経験した本症候群の3例を報告する．

第1例は77才の男子で，本症候群に巨大な良性胃潰瘍を合併したものであり，逆行性大腸造影により Colon elongatum を証明した．

第2例は79才の男子である．大腸造影は施行しなかつた．

第3例は77才の男子で，非定型性肺炎の疑いで入院中発見されたもので，本例も逆行性大腸造影により Colon elongatum を証明した．第1例および第2例は，上腹部痛，胸やけ，嘔気，嘔吐，便秘などの胃腸症状を訴えたが，第3例は無症候性のものである．

本症の先天的の原因として可動性の Colon elongatum または Megacolon があげられている．われわれは2例にこれを証明した．先天的な原因として，胸腔内と腹腔内の圧力関係より，肝の位置的平衡がこわれることがあげられている．われわれの第3例は肋膜の肥厚と本症候群の合併したものである．また胸部および腹部における老人性変化も，肝の位置的平衡をみだす原因としてあげられているが，われわれの3例とも77才以上の老人である．第3例は，Megacolon と胃潰瘍と本症候群と合併し，いわゆる Podkaminsky の Banch-Trias を示したもので，胃潰瘍と本症候群と合併し易いとする意見を首肯しうるものである．本症の際，肝または大腸による，胃，胆道，尿路圧迫により胃症状，胆嚢症様または腎石様疝痛を起こし易いとされ，また Angina pectoris または Asthma bronchiale の合併も報告されているが，われわれの例では第1例および第2例に種々の胃腸症状をみとめたのみであつた．本症で一過性のものも，持続性のものも，大腸閉塞症状，その他の障害がつよいときは，外科的処置が必要となるが，われわれの3例ともこれを必要としなかつた．以上本症は，腹部急性症の鑑別上留意すべきものであり，発生要因，多様な症状など興味ある疾患であるので報告した．

〔関東133〕 **興味ある経過をとつた胃腸管急性出血性壊死の1例**

慶大三方内科

○藍原由美子，外山 圭助，松本 坦

われわれは Ming らのいう acute hemorrhagic necrosis と考えられる1例を経験したので報告する．

症例は72才の男で2月5日ごろより悪心，嘔吐が続き2

月25日コーヒー残渣様嘔吐あり，3月5日新鮮血を吐血して入院．栄養やゝ不良，顔貌苦悶状にて暗赤色，頰部毛細血管拡張著明，手指口唇チアノーゼなし．皮膚粘膜に貧血黄疸出血なく，脈拍84整，血圧 150～70mmHg，胸部は心音やゝ低いのみで著変なし．腹部は全体に凹陥し，上腹部中央に軽度圧痛を認める以外著変なし．末梢血液では赤血球，血色素 Ht，桿球数の軽度増加，白血球の高度増加，循環血液量の増加を認め polycythemia と診断した．入院後は補液などにより自覚症状一時軽度となつたが，入院15日目突然テール便大量排出後ショック状態となり，引続き上腹部に自発痛強度となり膨隆し，デファンス著明となり胃穿孔の疑いにて開腹手術の結果，胆嚢炎と胆汁性腹膜炎を認め，胆嚢切除術を施行し，3日後血圧下降を来たし死亡した．

剖検により全消化管に急性出血性壊死，大動脈硬化症，大動脈血栓症などを認めた．1954年 Wilson 等が，多くの場合，心不全などの慢性疾患があり，それを基礎として細菌感染，栄養障害，循環障害などが誘因となり急性に消化管に出血を起こしたものを hemorrhagic enteritis と記載しており，その後 Ming 等が同様のものと原因不明のものとを総括して acute hemorrhagic necrosis と記載した．

本症では明らかな心不全は認められないが，大動脈中膜炎及び大動脈硬化症のためと考えられる thrombosis と polycythemia による血液粘稠度増加が加わり，消化管に循環障害を来たし，さらに全身衰弱と胆嚢炎のごとき細菌感染が誘因となつて全消化管に急激に出血性壊死を起こし，Ming 等のいういわゆる acute hemorrhagic necrosis の病像を呈したものであろうと考えられる．

肝臓・胆嚢

〔信越 28〕 特別講演　腹水の臨床

東京大学助教授　吉利　和

腹水とは腹腔内に異常に液体の貯留した状態であるが，この状態を起こす原疾患にはいろいろのものが含まれている．これらを発生病理の面から見ると，大きく二つの因子にわけることができる．一つは，全身性因子であつて，水とナトリウムが体内に貯留する因子であり，たとえば，種々の抗利尿物質（アルドステロン，ADH，VDM，エストロジェン）や，腎性因子などがこれに入る．もう一つは，局所因子であつて，腹腔という場所に，血流中から水分の出て行くことを規定するものであり，この中には，1) 門脈圧亢進，2) 肝のうつ血とリンパ漏出，3) 血管透過性の亢進，4) 腹膜のリンパ閉塞，5) 体組織圧の低下などがある．なお，血漿膠滲圧の低下という因子は，両者の中間にあり，血管から外に液体の出ることを規定するものではあるが，腹腔にのみ働くわけではなく，全身的に働いている．

1．肝硬変症の腹水

腹水の原因として，かつては結核性腹膜炎がもつとも多かつたが，現在では，臨床上もつとも重要な意味をもつのは，肝硬変症のさいの腹水である．以下教室での成績を中心にして，この肝硬変症の腹水について述べる．

頻度：過去10年間に東大第一内科に入院した肝硬変症患者146名中，腹水を有するものは75名（51%）であり，肝硬変の主要症状中では，肝触知についで多く，腹水に次いでは，黄疸，浮腫，発熱等がある．肝硬変症各型別では，門脈性および壊死後性のものに多く，バンチ型に少ない．

予後：腹水の有無と予後をみると，腹水のない患者での5年後生存率はやく80%であるのに対して，腹水のいちじるしいものでは，7～8%にすぎない．したがつて腹水の存在は，予後を左右する重大な意味をもち，これに対する対策のもつ意味も重大である．

2．実験腹水

肝硬変症における腹水の成立病理については，種々の学説があり，従来は門脈圧亢進症と，血漿膠滲圧の低下が主であるとされているが，最近は肝リンパ説，ADH，アルドステロンの重要性などが論議されている．われわれの教室では，下大静脈狭窄によつて実験的腹水を作成する実験を行なつている．すなわち，イヌで胸腔を加圧麻酔下で開き，横隔膜より上で上大静脈にアルミニウム片で狭窄を起こさせると，6～10日目ころから腹囲が増大し，腹水を証明するにいたり，かつ腹壁に静脈怒張を認める．尿量も手術直後の乏尿から一時多尿とはなるが，後減少し，尿中 Na 排泄量はほとんど0となる．さらに食塩を投与すると，尿中にはNaの排泄は増さず，尿量はさらに一層減少し，Kの排泄のみが増す．Kの投与を行なうと，尿量増加し，Kの尿中排泄も増す．すなわちこの状態では，Na の体内貯留があつて，尿量を増加させようとしても K のみが出て，Na は尿中に出な

いことがわかる．腹水の成立における Na の重要性がわかる．なお血漿と腹水とを比較すると，Cl と蛋白が逆になり，血漿の方が Cl が少なくて蛋白が多い．体総水分量，細胞外液量は増加し，循環血液量は減少している．なお尿中 ADH は術前にくらべて著明な上昇を示している．門脈圧は 194mmH_2O であるが，一方門脈を直接狭窄させて 260mmH_2O まで上昇させても，腹水は生じなかつた．すなわち，門脈圧上昇ということのみでは，腹水の生成は充分説明できない．組織学的にも，肝の細胞索は正常で，sinusoid の拡張と星細胞の増加があるのみで，門脈系統の変化の像はない．以上の実験腹水は，ヒトの肝硬変症とは異なつてはいるが，しかし，ナトリウム貯留という全身性の因子の重要性を示し，かつヒトの肝硬変症でもこの因子（ADH とアルドステロン）が大いに重要な意味をもつことを示している．次に局所因子としての腹膜の透過性をしらべる実験を行なつた．正常イヌ，腹水イヌを用い，重水，Na^{24}，ロダンソーダ，^{131}I アルブミンを腹腔内，血中に注入したさいの血中，腹腔内の各物質の濃度を時間とともに測定し，計算によつて透過性をしらべたところでは，腹膜透過率は粒子の大きさの逆数であり，したがつて物理学的拡散が主な因子であろうと思われる．とくに腹水イヌの方が粒子の大きさによる差が少なくなつている．これは腹水イヌの方が，透過断面積が大きいためと考えられる．腹水のアルブミン濃度は腹膜をはさんでの流入と流出の動的平衡によつて維持されるもので，^{131}I アルブミンの濃度は，血中と腹水中とで同一にならず，方向性があるように思われる．腹腔内への蛋白漏出が改善されない限り，腹水の治療により反応しがたい場合のあることは当然であつて，利尿剤の使用に当つて考慮すべきことである．

3．腹水の治療

腹水の治療の第一は，もちろん原疾患に対するものであるが，同時に腹水そのものの治療によつて，予後をよくすることも事実である．東大第一内科での成績によると，1938～1945年では，腹水の消失は17%前後であつたのが，1953～56年には40%，1957～60 年には 55 %となり，一方死亡率は，40%→25%→20%と減じていることがわかつた．したがつて腹水の治療が重要なことがわかる．

a）安静：腹水の治療上安静の占める位置は無視できない．栄養不足状態をカバーする点からも，また肝機能の改善の面からも重大である．安静のみで腹水が消失し，血漿蛋白も改善された例もある．

b）高蛋白食，高カロリー食：肝硬変症では，栄養不足や低蛋白血症があり，これに高蛋白食，高カロリー食を与えると，肝機能の改善とともに腹水の軽快を見ることが多い．血漿蛋白を上昇させる作用がある．経口的では不充分なときには，非経口的に与えるべきである．

c）Osmotic agents：血漿膠滲圧は大体血漿蛋血やアルブミンと相関々係をもつている．両者の相関式はいろいろあるが，教室では大野が $P_{H_2O} = 90\ (Al + 1/3\alpha + 1/4\gamma) - 75$ をあげている．これによつて計算すると，肝硬変症では 250mmH_2O を大体境として，これ以下で腹水が多く見られる．この膠滲圧の低下に対して，高カロリー食，高蛋白食はこれを是正する方向に働くが，さらにプラズマなどを与えて，人工的に膠滲圧を上昇させると，これのみでも腹水に好影響を与えることが多い．これは，かならずしも直接膠滲圧をあげなくとも，栄養という面から蛋白への合成という点を考えることが重要と思われる．しかし plasmapheresis を行なつて，血漿膠滲圧を130～170まで下げても，腹水は生じて来ない点を見ると，膠滲圧の低下は，腹水生成の促進因子ではあつても，これのみでは充分に説明できない点もあることを忘れてはなるまい．同時に貧血のあるさいは，輸血もよい．プラズマのみで腹水を消失せしめうることももちろんあるが，理想をいえば，salt free albumin であろう．これによつて，もちろん膠滲圧も上昇し，尿量もふえ，尿中 Na/K 比も上昇する．しかし同時にアルドステロンや ADH の排泄も減少することをみとめており，単に膠滲圧という面のみでなく，全身性因子とくに Na 貯留性に対する効果も証明されたことになる．しかし一方，プラズマによつて，静脈瘤の破裂を来たし，これが動機となつて肝性昏睡を来たした例もあるので，注意を要する．おそらく一過性に循環血漿量を増大させたゝめと思われる．肝機能には悪影響はない．

d）腹腔穿刺：最近は利尿剤を用いるようになつて，腹腔穿刺の回数が減つたことは喜ばしいことである．腹腔穿刺を要するようなものは重症ではあるが，一方，穿刺そのものが悪影響をもつことも忘れてはならない．われわれは穿刺前後のアルドステロンや ADH を測定し，これらが増量していることをみとめ，さらにノルアドレ

ナリシ，アドレナリンも増量がみとめられている．しかしまれには，1回の穿刺が契機となつて，以後尿量が増して好経過をたどる場合もある．血圧呼吸に対する影響もかなりいちじるしい．

e) ナトリウム制限：ナトリウム制限のみでもかなり利尿がつくことがあるが，利尿はついても腹水の減らないこともある．このような場合は，局所因子が強いことを想定して他の方法を併用することが望ましい．高カロリー，高蛋白食との併用がよい．

f) 利尿剤：最近できたサイアザイドあるいは新しいsulfamyl 化合物がもつとも有効であり，水銀剤にのみたよつていた時代の奏効率よりも明らかに好結果を与えている．しかし水銀剤も決して無視できない．

利尿剤は，大きくわけて三つになる．1) 糸球体濾過値の減少したものをあげてやる（例，アミノフィリン，ジギタリス）．2) 糸球体濾過値はそのまゝで，尿細管の Na 再吸収能を低下させるもの（水銀剤，sulfamyl 剤等），3) 再吸収能力が正常よりも亢進しているものを低下させて正常にしてやる（抗アルドステロン剤）．肝硬変症の腹水に対しては，後の二者が主として用いられる．

水銀剤はクロールを多く排泄させ，カリウムの排泄はそう多くなく，体内ではクロール欠乏となりやすいから，酸性物質との併用が望ましい．

Thiazide および新しい sulfamyl 化合物は，クロール，カリウム，ナトリウム等いずれも排泄させるので，もつともよき利尿剤ではあるが，カリウムの排泄が多すぎるために低カリウム血症を起こす危険がある．この点についての改良が，この系統の利尿剤の目下の問題とされているが，著者は，もつと他の考えをもつている．それは抗アルドステロン剤との併用である．

抗アルドステロン剤で市販されているのはアルダクトンのみである．これによつて利尿がつくものが多いが，しかし効果は初めに期待したほどでないことも事実であり，こゝに thiazide との併用が問題となる．

Thiazide を正常イヌに与えた場合にくらべると，腹水イヌでは，尿中 Na/K が上昇しにくい．すなわち腹水のある状態では，利尿剤でKの排泄が多くなる．尿中へのK排泄を規定するのは，薬剤の性質の差よりも，アルドステロン分泌状態によると考えたい．そこでアルドステロンを測定してみると，たしかに多いもので，抗アルドステロン剤と thiazide を併用すると，尿中 Na/K比がいちじるしく上昇することをみとめた．したがつて，低カリウム血症を防止するためには，塩化カリの投与（これはしばしば無効のことがある）のほかに，抗アルドステロン剤との併用がもつとも望ましいことになる．アルドステロンの増量のない癌性腹膜炎では，抗アルドステロン剤は無効であつた．しかし抗アルドステロン剤はあまり長期連用すると，多少肝機能に悪影響があるのではないかと思われるデータがえられているので，この点は注意を要するであろう．

むすび

1. 腹水中もつとも重要な肝硬変症のさいの腹水の成立病理と治療についてのべた．

2. 腹水の有無は，肝硬変の予後を左右する重要な因子であり，これの治療の成功か不成功かによつてやはり予後が変る．

3. 成立には，全身性の Na 貯留という因子が重要である．

4. 治療には，安静，栄養，ナトリウム制限，osmotic agents，腹腔穿刺，利尿剤があり，とくに利尿剤としては，thiazide と抗アルドステロン剤の併用が理論的にも，実際上もいいようである．

〔信越 28〕 興味ある経過を示した Cholangioma の1例

新潟大西川内科
速水 一雄，山田 克浩，中川 明
長沼 和男，佐藤 明夫，斎藤 洋

症例．52才，会社員．家族歴：父は食道癌，母は子宮癌．既往歴：6才肺炎に罹患．発病まで特殊の薬剤を使用せず．現病歴：昭和35年4月下旬褐色尿を見，5月10日頃より皮膚掻痒感を覚え，同月21日某病院で黄疸・肝腫を指摘されて入院．以後時に発熱あり，黄疸，肝腫増強せるため8月13日当科転入院．現症：体格栄養良好，黄疸著明，肝右肋骨弓下4横指，硬，平滑圧痛（－），脾腫（－），腹水（－）．検査成績：貧血（－），便灰白色，尿ウロビリン体（－），赤沈 115mm（1時間値），血清総ビリルビン量 15.4mg/dl，血清 MG 75，BSP 35%，TTT 10.1単位，ZST 22.1単位，CCF (卄)，血清 Ch. 198mg/dl，Ch-E. 47mg/dl，alk. phosph. 18 B.u. S-GOT 140単位以上，S-GPT 55 単位，血清総蛋

白量 7.4g/dl, Alb 34.7%, α-Gl 11.3%, β-Gl 23.1%, γ-Gl 30.9%, 血清鉄 140γ%. 以上の検査成績および臨床経過より胆道悪性腫瘍を疑い, 9月2日に試験開腹を行なつた. 肝は暗褐色に腫張していたが肝外胆道に閉塞なし. 肝組織像で胆汁色素沈着は中心静脈附近に強く, 小葉周囲に結合織増殖あり, 肝内胆道腫瘍よりも細胆管炎性肝炎を疑つて副腎皮質ステロイドを投与したところ, 黄疸の軽減をみたが10月より貧血あらわれ, 脾腫・腹水も加わり, 12月11日腹部手術創化膿し, 38°C の弛張熱出現して同月24日急性腹膜炎症状で死亡した. 剖検で肝門から肝右葉にかけ連続性不規則黄白色の腫瘍を認め, 組織学的に胆管腫であり, 他の肝臓部は胆汁性肝硬変及び小指頭大までの多数の膿瘍を認めた. 化膿性腹水1600cc, 前立腺膿瘍を認めた.

肝組織像で細胆管炎性肝炎と肝内胆管腫による胆汁性肝硬変とは極めて類似することがあり, われわれも組織像を重視し過ぎ, また副腎皮質ステロイドによる黄疸軽減から, 折角肝内胆管腫を疑いながら誤診におちいつた点, 両者の鑑別には充分留意せねばならぬと考える. また本例で肝および他臓器に膿瘍形成を認めたが, これには強力な副腎皮質ステロイドの投与が大きく関与したものと思われる.

〔信越 28〕 **巨脾および Xanthoma を伴なつた胆石症の1例**

新潟大西川内科 中川 明, 長沼 和男
佐藤 明夫, 斎藤 洋

総胆管結石に原因すると思われる黄色腫および脾腫を伴なつた胆汁性肝硬変症の1例を報告する.

症例. 46才の家婦. 昭和9年頃より年に1～2回右下肋部痛あり, 胆石症と言われていた. 昭和29年より, 黄疸出現とともに頻回の胆石仙痛発作を来たすようになり, 大便も灰白色のことが多くなつた. 昭和33年より両側肘・膝関節伸側に瘙痒性黄色腫が出現, 翌年から両眼瞼にも現われた. 昭和35年11月黄疸・黄色腫・左側腹膨満感を主訴として当内科に入院. 肝を右乳線上4横指触れ硬度増強, 脾を左肋骨弓下6横指触知. 手掌紅斑・顔面毛細血管拡張を認めたが, 腹水・浮腫・静脈怒張・蜘蛛状血管腫はない. 血液像は血色素59%, 赤血球数 258×10^4, 白血球数とその分類に異常なく, 骨髄像は有核細胞数44.3×10^4, M/E 0.56, 赤芽球系および顆粒球系の成熟抑制が認められた. 尿ビリルビン (卅), ウロビリノーゲン加熱 (±), 糞便は灰白色でシュミット反応(±), 潜血・虫卵なし. 十二指腸ゾンデでは淡黄緑色の混濁せる液を僅かにえたが, B-胆汁はまつたく欠如し, 胆嚢は造影されず, 胆石陰影も認めなかつた. 黄疸指数120. 総ビリルビン16.4, うち直接型 11.6mg/dl, BSP 22.5% (45分), 膠質反応 (卅), SGOT 210, SAP 11.2B.U. プロトロンビン時間軽度延長, 血清総蛋白 7.3g/dl, 分画は Al 36.3, α-Gl 7.1, β-Gl 17.7, γ-Gl 38.9% である. 血清総コレステロールは 217mg/dl, エステル比62.2%, 血清燐脂質 211mg/dl で血清の乳状混濁はない.

同年12月24日開腹手術. 肝は硬変様外観を呈し, 巨脾と腹水貯留を認め, 胆嚢は南京豆大に萎縮し, 拡張せる総胆管の十二指腸開口部附近で結石による閉塞を認め, これを摘出した. 肝試験切片では著明な胆汁性肝硬変像であつた.

本症の黄色腫は, 以上の臨床所見および検査成績から総胆管結石による胆汁鬱滞に由来した続発性黄色腫に属するものと考えられる. 当科入院時の血清コレステロールおよび燐脂質はいずれも軽度増加の程度であつたが, おそらく末期の胆汁性肝硬変のために, それらの肝における生成障害を来たしたゝめと考えられる.

〔信越 28〕 **体質性過ビリルビン血症の1例**

新潟大木下内科 大沢 源吾

血清間接型ビリルビン増量を示したが, その成因を溶血亢進に求めることができず, かつ一部肝機能の異常を伴なつた体質性黄疸例.

症例は19才, 女高生. 同胞の1名が生後3カ月間, 顕性黄疸を持続して死亡しており, 患者と同様の黄疸が推測されるが, 他に顕性黄疸を認めない. 12才時虫垂切除およびイレウスで手術をうけたが, 他に特記すべきことはない. 新生児黄疸が今日まで続き, かつ感冒罹患時や過労時に増強したが, 自覚症状はまつたくなかつた. しばしば内科的治療をうけたが, 消失しなかつた. 18才時某病院で溶血性黄疸を疑われ, 摘脾術をうけたが, 術後1年以上の今日まで黄疸は不変であり, かつ手術時, 脾の腫大はなく, 肝は正常でその異常着色および胆道系の閉塞も認めなかつた. 組織学的にも肝, 脾に溶血亢進持続を示唆する所見がなく, 他にも著変を認めなかつた.

当科入院後の検査で, 血清黄疸指数 100 以上, 総ビ11.6mg% のうち間接型が 91.4%, 貧血, 網赤血球増多, 赤血球寿命の短縮 (Cr^{51} で半減期21日) が極く軽

度に認められ，赤血球抵抗試験（Parpart）で若干の脆弱性亢進はあつたが，Coombs 試験陰性，骨髄像に赤芽系球生成亢進像はなく，出血性素因もない．血清膠質反応による肝機能検査に異常なく，血清蛋白，Cholesterol, Alkaline phosphatase，鉄，GOT も正常，BSP 25%（30分），biligrafin で胆嚢造影不能，B-胆汁がきわめて薄く，尿中urobilinogenは著減していたが，尿中 Urobilinogen は異常上昇を示した．肝穿刺で組織学的異常のないことが確認された．

C-胆汁の総ビ指数（六城）8に対し，遊離ビ指数 3.5 と抱合型ビ減少が推定され，さらにこの抱合型ビの60%以上が monoglucuronide で，diglucuronide の減少が確認された．また六城の方法で遊離型血清ビはなく，塩型ビが少量認められた．したがつて本例の黄疸は六城のいう脱蛋白，脱塩，抱合化する機能の発育不全によることが推定され，ビ代謝および類似の機能が，いわゆる Gilbert 病や Rotor 型よりもさらに広範囲に低下した状態であると考える．

〔関東133〕 **甲状腺機能亢進症を経過し多腺性障害を示したヘモクロマトージスの1剖検例**

（東京都）　　岩崎　秀之
代々木病院　　佐藤　猛夫，松本　秀雄
小石沢光男，丸屋　　博

症例： 54才（1907年生），主婦．家族歴： 特別のことなし．既往歴： 初経17才，月経持続5日，量不定，痛みなし，終経45才．22才結婚．妊娠7回，初回24才，終回43才（この回流産）．

現病歴： 1953年1月流感にかゝり 38°C の発熱．以来手足のふるえあり．6月来院．軽度の甲状腺腫脹，眼球突出あり．BMR＋47.8%，肝2横指，肝機能検査値正常，甲状腺機能亢進症の状態あり．メチルサイオウラシール投与．54年2月 BMR＋10.4%．経過は比較的よかつたところ，55年ごろから皮膚の異常着色おこり，肝機能障害を認め，60年5月再来院．

現症と経過： 皮膚全般とくに顔面，側頸部，上肢伸側，手背部がくすんだ灰褐色から青銅色の色調，数個の蜘蛛状血管腫あり，眼球結膜亜黄疸色．腋毛，恥毛なし．甲状腺は終始正常大，固さ正常．肝1横指，辺縁かたく，脾ふれず．トルコ鞍計測値は正常範囲の上限．11月より食欲不振つよく，12月腹水を生ず．61年1月意識障害おこり，3月13月死亡．

臨床検査成績： 血清総蛋白は経過につれ減少し，A/G 0.3〜0.4，電解質正常，血糖正常，尿糖終始（−），ソーンテスト60年6月−42%，12月−61%．尿中 17KS 0.16mg/dl 程度，PBI，コレステロール，BMR 正常．肝機能障害著明．NPN やゝ増量．梅毒反応（−）．

剖検所見： 皮膚，肝，膵に鉄の沈着．皮膚基底層のメラニン増加，真皮深層の汗腺に鉄の沈着あり．肝（500g）は鉄さび色，高度の萎縮と硬変あり．postnecrotic cirrhasis の病像．肝細胞は変性から不規則な再生を示す．一部に強い脂肪変性あり．鉄沈着は肝細胞に著明で，クッペル細胞内にない．膵（90g）は線維化は軽いが，実質腺細胞の排列は粗となり，細胞は萎縮し，鉄沈着あり．ところによりラ島α細胞にも少量の鉄沈着があるが，β細胞にはない．甲状腺は実質性肥大．下垂体は前，中葉にかけて下方へさがる嚢胞あり，組織的に脂肪変性をみる．副腎と卵巣に萎縮あり．その他心左室壁の肥厚，両肺のうつ血，右腎の腎盂腎炎と左腎の代償性肥大あり．

寄　生　虫

〔信越 28〕 **新潟県蒲原平野における肝ヂストマの集団駆虫**

新潟大木下内科　　亀山　宏平，勝田　和夫
笹川　　力，長谷川和夫，斎藤　秀晃
福地　勝郎，鈴木　省吾，白田平一郎
香曽我部謙志，渡部儀一，関谷　忠吉

新潟県蒲原平野（新潟市，中蒲原郡，西蒲原郡）の各市町村において，淡水魚に接触したと思われる者およびその家族1409名につき，肝吸虫寄生状況を検査し146名（10.4%）の陽性者を発見した．このうち鳥屋野潟，十三枚潟，鎧潟に直接関係があると思われる部落のみの成績を集計すると，441名中122名（27.6%）が陽性であつた．これを各地区，性別，年令別に分類すると各地区の男は37.9%，30.0%，32.4%，女は22.2%，13.2%，16.1%の陽性率を示した．年令別では40および50才台がもつとも高率を示し，おのおの男女平均31.3%，43.4%であつた．

虫卵陽性者のうち92名につき自•他覚症状を調査した．自覚症状では易労感，頭痛，しびれ感，腹痛，吐気，めまい等が多かつたが，35名（38.1%）にはまつたく愁訴がなかつた．これら症状は40才以上に多く，高血圧，他

種寄生虫症を合併せるものに著明であつた．

他覚症状としては舌苔，肝腫大，下肢腱反射の異常，心音の異常，心肥大，浮腫等が多かつたが，舌苔のみで他に異常なきもの20名，まつたく異常なきもの14名計34名（36.9%）がみられた．他覚症状はいずれも軽度で腹水，高度の貧血等はみられなかつた．

上記陽性者にジチアザニン（スミレ）を1日350mg 1週間連続投与し，その成績を投与前および投与後1，3，5，7，10週のEPGにより追究した．EPGを3回以上追求しえた88例では完全に虫卵の消失したもの8例（9.1%），1週目に消失減少をみたもの30例（34.1%）におよんだ．しかし3週，5週となるにしたがい虫卵が出現または増加をみた．まつたく減少をみなかつたのは38例（43.2%）であつた．われわれの投与した量はやゝ少量と思われるが，投与量，投与期間等についてはさらに今後検討を必要とするものと思われる．

〔関東133〕 各種駆虫剤に反応しなかつた肺ジストマ症の Bithionol による1治験例

国病世田谷　伊藤　典夫

肺ジストマ症は，ほとんど日本全国に分布していて，現在100万人近くの肺ジストマ感染者が存在するといわれており，血痰を出し，胸部X線像でも肺結核症に類似していることがあつて，ことにその濃厚浸淫地では，しばしば肺結核症と混同されていることが珍しくない．本症の治療は，従来はエメチン間歇，クロロキン毎日併用療法がもつとも有効といわれていたが，全治しない症例もあつて，したがつて未治療のまゝ放置されている患者も多数存在する．

症例は22才の女．徳島県山間の地に育ち，やく10年前肺ジストマ症に罹患，初めてのエメチン皮下注射による駆虫療法中，流行性肝炎に感染し，肝炎の治療とともに，エメチン筋注・エリコン・レゾヒン併用療法によるも駆虫不成功，エメチン静注間歇・エリコン・レゾヒン併用療法で，全身筋萎縮症状を起こし，エメチン静注中止により筋萎縮症状は回復したが，駆虫不成功．その後横川氏の方法により，Bithionol（ビチン）50mg/kg 1日量すなわち2.5g分三食後服用，隔日投与20回により，漸く駆虫に成功した1例を報告する．本患者は，ビチン服用中，副作用まつたくなく，服薬中止4ヵ月後も，血痰および悪臭ある呼気なく，完全治癒したものと思われる．

Bithionol（ビチン）は，元来ウシの肝蛭駆虫剤として発売されていたが，人体にも経口投与可能にて，副作用少なく，ヒトの肺ジストマ症駆虫の有力なる薬剤と考えられる．

質問　東大上田内科　村尾　覚

どういう種類の薬剤を用いますか．

答　国病世田谷　伊藤　典夫

Bithionolとは，元来動物の駆虫剤として用いられていたもので，無色，無味の結晶性粉末で，2,2′-thiobis（4, 6 dichloro-phenol），$C_{12}H_6Cl_4O_2S$ の分子式を有し，従来米国では，皮膚防腐殺菌剤として用いられていた．有輪条虫，ウシの肝蛭駆虫に有効なことがわかり，最近横川先生が，動物実験および人体臨床治療により，肺ジストマ症に卓効のあることを発見された．

新 陳 代 謝

〔信越28〕 長野県農村の糖尿病にかんする研究（第1報）当院糖尿病外来患者の統計的考察

浅間病院　吉沢　国雄

1）開院以来2ヵ年間における糖尿病外来患者103名（真性糖尿病84名，同疑い19名）につき，性別，年令別，罹患年数，治療方法，治療期間，治療効果，遺伝関係等を考察した．

2）年令別では，若年型の糖尿病がすくなく，肥満型の40才以後発病した患者が多かつた．

3）当院外来で糖尿病と診断した者55名，既知の者48名で，55名中やく半数は集団検診により発見したまつたく無自覚の者であつた．

4）103名の患者中，治療を継続している者55名，そのうち半数は半年以上2年にわたり規則的な治療を受け，インスリン注射を続けている者も18名ある．自分から治療を中止した者35名，そのうち30名は半年以内に来院しなくなつた．単に食餌療法のみを命じた15名も，3ヵ月以内に11名が来院しなくなつた事実からも，糖尿病患者が規則的治療を中止する主な原因は，治療が長期間の忍耐を要するとか，経済的に負担が多いとかいうよりは，むしろ疾患の正しい認識が欠けていることにあると思われる．

5）治療により血糖値が正常化（飽食試験により）せる者17名，そのうち治療を中止した後半年以上観察して，糖代謝機能がほゞ正常な者が8名あつた．真性糖尿

病84名中5名（6%），糖尿病疑19名中3名（16%）であつた．これらはいずれも軽症糖尿病患者であり，糖尿病も他の疾患同様，これを早期に適切に治療をすれば，治癒せしめうると思われる．

6) 103名中，男49名，糖尿病の遺伝ある者5名（14%），女54名，遺伝ある者6名（12%）であつた．11人の同胞中，9名に糖尿病を発症した一家系を紹介して，肥満型糖尿病の遺伝形式は優性遺伝する可能性があることに論及した．

〔信越 28〕 **経口糖尿病治療剤 N. N-dimethylbiguanide hydrochloride（DMBG）の臨床成績**

信州大戸塚内科 唐沢 耕平，小林 寛二
小口 真樹，野溝 孝平，溝上 長男

Biguanide の誘導体である N. N-dimethylbiguanide hydrochloride を8例の糖尿病患者に使用した臨床成績を報告した．症例は男3例，女5例の高年者糖尿病で5例に効果を認め（うち3例は DMBG のみでコントロールされた），3例は無効であつた．効果を認めたものは軽症例である．また無効の中，2例に血糖値は低下しないが尿糖量が減少し，腎の糖排泄閾値上昇を見た．投与前に sulfonylureas のみでコントロールされていた4例については，D860 の1例はほゞ同程度に調節され，P607の3例は，250mg をときどき服用し，尿糖消失していた1例に有効，secondary failureを示してきた1例は初期P607の奏効したほどに血糖降下を見ず，secondary failure を示した血糖値よりは低値を示した．他の1例は無効であつた．また D860 と insulin を併用していた1例は DMBG と insulin 併用時の方がよくコントロールされたが，insulin を減量するまでには至らなかつた．副作用は自覚的には2例に軽度の胃腸障害を来たし，うち1例は投与量の減少を行なつたが，ともに中止することなく数日で愁訴は消失した．血液像で3例に貧血の現われる傾向を見た．白血球には著変なく，肝，尿所見に異常を認めず，発疹その他異常反応も認めなかつた．血清総コレステロールは高値を示した5例中，有効の2例が改善され，血漿蛋白像は6例において有効の2例に正常化を見た．血圧，体重には変動を見なかつた．

〔信越 28〕 **糖尿病における血中および尿中ヘキソサミン量**

長岡赤十字病院内科 井内 正彦，小野 貞二

糖尿病患者の血清および尿中ヘキソサミン量を測定し，次の結果をえた．

1) 糖尿病14例の血清および尿中ヘキソサミン量の平均値は 128.6mg/dl および 147.9mg/day であり，健康人8例の平均値 126.6mg/dl および 87.3mg/day に比較し，血清ヘキソサミン濃度は推計学的に有意の差を認めないが，尿中ヘキソサミン排泄量は1%の危険率で有意の増加を示している．

2) 糖尿病患者の尿中ヘキソサミン排泄量は血糖値，尿糖排泄量と関連なく，腎障害の有無および網膜障害の強さと関連が認められた．また血清コレステロールの高い例に尿中ヘキソサミン排泄量は多い傾向を示した．

3) 糖尿病患者8例のインスリン治療前後の血清および尿中ヘキソサミン排泄量は一定の変化を示さない．

4) 糖尿病5例のグルクロノラクトン 3g 連日経口投与1カ月ないし2カ月前後の血中および尿中ヘキソサミン量，および血清コレステロール値には一定の変化が認められなかつた．

〔信越 28〕 **Kwashiorkor 様症候群を呈した1例**

新潟大木下内科
木下 康民，笹川 力，鈴木 省吾

胃潰瘍手術1年後に発生し，定型的な Kwashiorkor 様症候群を呈した成人の1例について報告する．本症候群は主として離乳児において食餌中の蛋白欠乏により起こるもので，1933年アフリカの Williams によつて皮膚および頭髪が赤味をおびることから初めて紹介されたもので，本邦では最初の症例と考えられる．

症例は29才の男子．昭和33年11月胃潰瘍の手術（Billroth II法），術後黄疸および急性膵炎を合併し，胆囊十二指腸吻合術を受けた．同35年2月より下肢に浮腫現われ，頭髪は柔かく赤褐色，部分的な色素脱出を認め，鼻および顎ひげは白くうぶ毛様になつた．6月より下半身に紅色の剝脱性皮膚炎現われ，8月19日当科に入院．便は不消化で中性脂肪，筋線維，澱粉顆粒あり．尿は正常．胃液に遊離塩酸なく，胃腸X線検査では腸全体に多数の癒着あり．胆汁は薄く，膵液の酵素活性は著明に減少．アルブミン ^{131}I の消化吸収試験ではいちじるしい吸収障害あり．肝生検像では空泡変性と脂肪沈着を認め，肝機能は軽度に障害され，血清蛋白は 4.1g/dl(Alb 43.5%，γ-glob 32.7%，A/G0.77)，血清の遊離アミノ酸は leucine，isoleucine，valine の減少あり．尿中 17 OHCS 量少なく，血清電解質では Ca とPが低く，心

電図では bilateral strain を示し，赤血球は331万，血色素は50%．入院後，高蛋白食，稀塩酸，消化剤，蛋白同化ホルモン（Durabolin），vitamin，アミノ酸剤等の治療で血清蛋白は漸増し，浮腫および皮膚炎は消退，体重の増加をみた．12月30日退院し，以後外来で観察中であるが，頭髪は黒く，ひげおよび下肢の毛は正常人と同様に黒く硬くなつて来た．また心電図，血清電解質は正常となり，貧血，肝機能は改善され，胆汁は濃くなり，膵液の酵素活性，尿中 17 OHCS 量も上昇，血清蛋白は 6.3g/dl（Alb54.2%，γ-glob22.2%，A/G 1.11）と好転した．本症例は胃潰瘍手術後胃酸の減少，食物と胆汁および膵液との混和不足，腸の多数の癒着等によつて蛋白の消化吸収障害を来たし，Kwashiorkor 様症候群を呈したものと考えられる．

〔関東133〕 **急性ポルフィリン症の1例**

群大中尾内科

中尾　喜久，大内ミヨ子，○伊藤琢夫

ポルフィリン症は，ヘム蛋白質の生合成過程の異常として，興味深いばかりでなく，その一部は特異な神経症状を呈するので，神経学の立場からも強い関心がよせられている．われわれもこの度，急性ポルフィリン症の1例を経験し，現在もなお観察中であるので，その概略を報告する．

29才の男．昨年11月頃から急激な腹部疝痛をもつて発症，下肢次いで上肢の弛緩性運動麻痺が出現，皮膚知覚障害，黄疸および特異な精神症状として，不安状，時に譫妄状態を呈し，その他頻脈，高血圧，発汗，さらに悪心嘔吐等を示し，筋萎縮も著明であつた．さらに尿中の PBG の存在等より，急性ポルフィリン症と診断された症例である．

入院中の検査成績では，赤血球の遊離protoporphyrin は 34.3γ/dl であるのに反し，遊離 coproporphyrin は 64.83γ/dl と異常に高い値を示した．また尿はEhrlichの aldehyde 試薬に対する反応は常に強陽性を示したが，それは Schwartz-Watson 反応より PBG が常に強陽性であることを知つた．尿中に coproporphyrin は1日量 1840γ 排泄されたことがある．

本症例では，症状の軽快とともに赤血球中の copro-および protoporphyrin 量は減少する傾向にあるが，尿中の PBG，coproporphyrin 量はかならずしも臨床症状とは一致していない．また緩解期に入つても尿中 S-ALA は正常値よりやゝ高い値を示していた．

最近 Ackner 等は，14例の自験例より S-ALA と PBG の排泄と，臨床症状との間には，何ら相関々係のないことを報じたが，本症例と併せて興味ある所見である．

また本症は先天性の代謝異常と解され，遺伝性疾患とみなされているが，本症例では，兄の1名に腹痛を訴え，数回にわたり開腹手術をうけた既往歴があるが，その尿中には，他の無症状の家族，計5名とともに PBG 定性試験は陰性であつた．今後ともさらに反復検査を続けて観察したいと思つている．

質問　　東大上田内科　村尾　覚

この例では黄疸が起こつているが，どのくらいの頻度で肝障害や黄疸が合併しますか．

質問　　東邦大阿部内科　里吉営二郎

本症の発生および2度目の増悪の際に，barbitrate を投与したようなことはなかつたか．

答　　群馬大中尾内科　中尾　喜久

文献上，殊に Rimington の総説にも明らかに黄疸の併存した症例が記載されておりますが，かならずしも頻度の高い症状ではないようであります．

本症がもともと肝細胞の先天性機能異常（酵素性？）と考えられますので，肝障害を増悪するような状態で，しばしば本症の症状が明瞭に発現すると言われております．本質的に共通な病変でない場合にも，黄疸併発で本症所見が発現する可能性があると思います．わたくしの感じでは，肝機能がよくなると症状は改善されるように見えました．

〔関東133〕 **肥満者における血清糖蛋白質**

慶大内科　　相沢　豊三，五島雄一郎

○若松　英男，伊藤　清昭

肥満者を含む中年健康者27例，中年高血圧患者44例を対象として，血清 protein-bound hexose（PBH と略記す），seromucoid（Sero と略記す）値，血清糖蛋白分画比を測定し，肥満との関係を主として検討した．肥満度は松木氏等の方法にしたがつて算出し，+10%以上のものを肥満者とし，−10%以下のものをやせた者とした．測定法：PBH, Sero 値は，Weimer-Moshin の変法を用いて測定し，前者は Galactose-mannose として，後者は tyrosine として表わした．血清糖蛋白質分画は，濾紙電気泳動後，Schiff 試薬をもつて染色し，densitometricに測定し，百分率にて表わした．採血法：

今回は全例午後1時に採血した．成績： 1）予備検査として，正常者8例について，午前7時と午後1時の2回採血し，PBH, Sero 値両者に，時差，食餌による影響のないことを確かめた． 2）健康者では，正常体重者群に比し，肥満者群に PBH $(P<0.01)$, Sero $(P<0.01)$ の有意の増加を認めた．さらに，PBH と肥満度との間に有意の $(r=0.78)$ 正相関，Sero．と肥満度との間にも同様に有意の $(r=0.63)$ 正相関を認めた． 3）正常体重の健康者群に比して，高血圧者群では，PBH $(P<0.01)$, Sero $(P<0.05)$ の有意の増加が認められたが，その内のやせた高血圧患者では，PBH も Sero も増加が認められなかつた． 4）高血圧患者においても，血管合併症のないものには，PBH と肥満度との間 $(r=0.55)$, Sero と肥満度との間 $(r=0.56)$ に有意の正相関が認められた． 5）肥満を伴なつた高血圧患者では，健康な肥満者よりも，PBH の増加が著明であつた． 6）血清糖蛋白分画比については，健康肥満者では，中年正常者との間に差を認めず，したがつて増加した PBH, Sero は，単純な量的変化を思わせた．これに反して，血管病変を伴なつた高血圧患者では，アルブミン分画の有意の $(P<0.05)$ 減少，αグロブリン分画の有意の $(P<0.05)$ 増加，α_2-,β-グロブリン分画の逆転等の異常が認められ，血清糖蛋白質の内容的変化のあることを思わせた．

ビタミン

〔信越 28〕 **著明な精神症状を示したペラグラと考えられる1例**

信州大松岡内科 峯村 直

症例．55才，男，蚕種改良技師．主訴：四肢および背部の紅斑と四肢関節痛．家族歴：特記することはない．既往歴：20才台に梅毒と淋疾に罹患し治療により全治したという．食餌の習慣に特別のことはない．

現症の経過：36年2月入院のやく2カ月前から38°Cの発熱，全身異和感，食欲不振および四肢関節痛，下痢を初発症状とし，かぜ，リウマチ等の治療を受けた後入院，入院後とくに夜間に錯乱状態を認め，幻覚，妄想，見当識喪失，譫妄等定型的な症状性精神病の像を示した．皮膚症状は入院やく1カ月前から前額，側頭，背，肘関節，前腕，手背，膝蓋，足背に左右対称性に境界比較的鮮明な紅斑を生じ，入院経過中一部落屑，色素沈着，一部潰瘍等を形成した．舌の肥厚，舌苔，口腔粘膜，咽頭，口唇の発赤腫脹，一部潰瘍等を認めた．

諸検査で心肺に異常なく，中等度の肝機能障害と軽度の腎障害を認め，血液および脳脊髄液のワ反応は反復検査したが常に陰性であつた．ニコチン酸アミド 600mg を静注および内服で，同時にビタミン B_1, B_2, B_6 などを投与したところ精神症状粘膜症状が一時緩解するかに見えたが，再び悪化し，錯乱状態続き，新しく前頸前胸部に紅斑を発生し，手関節，指関節，肘関節の運動時痛，自発痛を訴え，下痢の悪化，口腔粘膜症状の悪化のほか，嗄声，舌の振顫，嚥下障害，上肢の振顫と軽度の筋拘攣を示すようになり，また38°Cの発熱が続き，錯乱状態は一進一退を示した後ついに昏睡におちいり，入院38日目に vasomotor collapse の状態で死亡した．

本症例は初発症状としては比較的稀な四肢関節痛と発熱ではじまつたが，以後定型的な皮膚，粘膜，消化管症状を経過し，ことに精神症状は重篤な症状性精神病の外因反応型の経過をたどり，さらに球麻痺様の症状と末梢神経炎の像を認めた．ペラグラの死亡率は一般に低いものとされているが，短期間に多彩な症状を呈し，急性の経過をとつて死亡した症例と思われる．

内 分 泌

〔信越 28〕 **皺襞舌および脳回転状頭皮を伴なつた先端肥大症の1例**

新潟県立坂町病院内科 桐淵 道雄

48才の男で，父が胃癌で死亡している．20才の時に皺襞舌に気づいた．28才ころから，四肢の先端や顔が大きくなつてきた．昭和35年11月に肺化膿症に罹患し，同時に急激に一時的に失明した．12月9日に当院に受診．後頭突起の部に，限局性の脳回転状頭皮があり，胸部X線像で右肺第2肋骨以下に濃厚な巨大陰影，縦隔右縁上部に腫瘍状陰影あり．胃症状や癌反応陽性の理由で，腹部腫瘍があり，これが肺，縦隔，脳に転移したと考えた．しかし，化学療法の結果，肺陰影は著明に改善された．種々考案ののちに，縦隔陰影はおそらく腫瘍ではなく，胸腺残存や深在性甲状腺などの非腫瘍性のものを疑つた．粘膜の過剰形成である皺襞舌は，皮膚の過剰形成である脳回転状頭皮と同じく，先端肥大症の一症候と考える．

追加 新潟大西川内科 佐々木英夫

本症例はその後当科へ入院し，mediastinal tumor は ^{131}I 投与によるシンチグラムで頸部の甲状腺と連続した胸部甲状腺腫のことが判明した．そのほか内分泌機能には特別の所見はなかつた．

答　　坂町病院　桐淵　道雄

嚥下運動に際して深部甲状腺も上方に上がるといわれますので，透視のさいに注意しましたが不明でした．

〔信越 28〕 **Laurence-Moon-Biedl 症候群の1例**

新潟大西川内科　　青木　和夫，屋形　稔

6才6ヵ月，男．両親に血族結婚なく，また家系にも類似の症状を思わせるものはない．生下時体重 3.4kg．正常出産であつた．生後1年ころより，視力障害が疑われ，歩行開始は3才ころであつた．このころより肥胖が目立ち，最近ますますその傾向が大となり，精査を希望し，本年3月当科へ入院．

主訴：肥胖，視力障害．入院時所見：脂肪沈着は全身的に著明，女性よう乳房が見られた．満月様，やや痴鈍状顔貌を呈し，両側頬部発赤．そのほか皮膚には色素沈着，皮膚線条なく，また多毛症もない．腹部は脂肪沈着著明．肝，脾は触れない．四肢に奇形なく，浮腫もない．動作は一般に緩慢，精神年令4才2ヵ月，知能指数は63．瞳孔散大し対光反応欠如．眼底は網膜全体汚穢，萎縮状で無色素性網膜色素変性の所見を呈し，うつ血乳頭はない．視野および視力は精査不能であつた．外性器はやや小さいと思われた．

検査成績：体重 35.5kg，身長 113.5cm，血圧122/70 mmHg，ワ氏反応（－），血液・尿・屎はほぼ正常．肝機能；TTT 4.9単位，Gros（＋），Al-P-ase 11.1 Bu．血清総蛋白量 7.2g/dl，アルブミン61%，グロブリンは α10.2%，β14.2%，γ14.6%，A/G 1.56．腎機能；PSP 37%（15分値），フィッシュバーグ濃縮試験最高比重1027，血清 Na 148mEq/L，K 4.6mEq/L，Ca 10.1mg/dl，P 4.75mg/dl．空腹時血糖 96mg/dl，血糖曲線正常．血清総コレステロール 169mg/dl，エステル 109mg/dl．内分泌機能；BMR －3.3～－10.5%，PBI6.2γ%，^{131}I 摂取率33%，尿中 17-OHCS 1.7，1.8mg/day，17-KS 0.9，0.8mg/day，ACTH（AAD）85，33mg/100g，GTH＜4m.u.u.．血中 17-OHCS 10γ/dl．X線検査では頭骨，四肢骨に奇形なく，トルコ鞍も正常大．腎盂撮影異常なし．

すなわち，本症例では，肥満，網膜の変化，知能低下は明らかで，Laurence-Moon-Biedl 症候群の1例と考えられるが，性機能不全はいまだその年令に達せず，また奇形および遺伝性は証明されず，その不全型と考える．

〔信越 28〕 **Steroid Diabetes の1例**

長岡赤十字病院　　村山　侃

1948年 Conn の報告以来，steroid-hormoneによるヒトの糖尿病発症の報告は少なくない．われわれは慢性骨髄性白血病に myleran を投与し，外来コントロールの失敗から panmyelopathy ようの病状を呈した患者に prednisoloneを投与し，糖尿病を発症した症例を経験した．28才の男，家族歴および既往に著患なし．1958年秋脾腫に気づき，翌年1月入院．入院時出血傾向および黄疸なく，肝は2横指，脾は臍下1横指硬くふれ，赤血球185万，ザーリ40%，白血球242,000で骨髄芽球以下多数の幼若型あり．入院後 Tespamin 投与で3回の緩解をえたが，59年4月の増悪には効果なく Myleran 投与で末梢血の幼若型の消失を見て退院した．しかし不規則な外来受診から Myleran の過剰投与となり，広範な皮下出血，歯肉出血，白血球減少をきたし，7月末再入院した．入院時肝脾ふれず，白血球 2,000，赤血球 121×10^4，ザーリ39%，血小板 1.3×10^4，末梢血に幼若型を見ず．止血剤，輸血などで好転を見ず．prednisolone連日30mgの投与で出血傾向に著効を見たが，prednisolone を 20 mg 以下に減量すると出血のいちじるしい増悪を見るため減量できず，9月中旬黄疸を併発，10月下旬煩渇あり，尿糖6g/dlを示した．当時までの prednisolone の全量は 2115mg であつた．血糖は空腹時 166mg/dl，坂口食2時間後 292mg/dl を示したため，prednisolone を1週間で 5mg まで減量したが，血糖および尿糖は減少せず insulin 30u より注射を始めた．このころより発熱を見るようになつたが血糖は空腹時 124mg/dl，坂口食2時間後 219mg/dl と好転した．しかし prednisolone 投与中止3日後より39°Cをこす発熱と出血傾向のはなはだしい増悪を示し，Somnolenzの状態となつたためWaterhouse-Friedrichsen症候群を疑い prednisolone 30mg の点滴静注等を行ない，一時好転を見たが血糖は 310mg/dl を示し，insulin，ブドウ糖などの静注も効なく死亡した．本例が insulin 感性と思われたこと，steroid 中止後も血糖，尿糖の好転を見なかつたことは，石突などのいう潜在性糖尿病の顕性化も考えられ

るが，糖排出閾低下あり，また栢原などのいうA型のsteroid diabetesと考えてよいと思われる．

〔関東133〕 **Klinefelterの1症例**

順大第一内科　　村上　精次，○桜田　俊郎

患者は41才，男，職人．同胞4名，患者は第2子であるが，同胞に体姿異常，発育異常なく，患者は満期安産，出産時体重3kg，母体は妊娠中特別な疾患に罹患せず，患者は小児時代健康，25才リウマチ熱そのほか間脳，脳下垂体などの疾患あり，睾丸炎などに罹患したことなし．入院時の主訴は性器発育不全，小学校学業成績不良，背丈は高い方で体力的にも他人に劣り，性格内攻閉鎖的．患者は20才ころ初めて睾丸の小さいことに気づき，性機能としては現在まで性欲発動，陰茎勃起，射精なし．

現症：身長179.3cm，体重50kg，四肢特に下肢長が軀幹に比べて異常に長く，肩幅狭く，腰幅は非常に広い．胸廓無力性扁平で，女性化乳房著明，皮下脂肪，筋肉の発達悪く，頭髪は白毛混じり，鬚毛，腋毛を欠く．諸検査成績：眼瞼結膜貧血様，赤血球斑420万，血色素量ザーリ85%，肝機能，生化学的検査，尿，屎，腎機能，脳脊髄液異常なく，血液梅毒反応陰性，髄液梅毒反応陰性，トルコ鞍計測値正常，長管骨々端線は既に閉鎖しており sex chromatin 陰性，血液塗抹標本で好中性多核白血球の太鼓ばち像見られず．内分泌検査では基礎代謝－13%，空腹時血糖値87mg/dl，全体に血糖曲線は平坦，Thorn テスト好酸球減少率25%，尿中17-KS 6.4 mg/day，17-OHCS 1.2mg/day，尿中gonadotropin排泄量48単位で大量．外陰部は恥毛なく睾丸は左右拇指頭大で陰嚢内にふれる．陰茎は長さやく3.5cm．睾丸組織像；間質にLeydig細胞のびまん性増生があるが，精細管は高度の硝子化または線維化がみられ，また一部精細管はSertoli細胞のみを有し精子形成能がまつたく見られない．なお本症例は現在にいたるまでやく1年間，10日間隔でテストステロンヘプタノエート100mgを計3600mg筋注しており，女性化乳房の縮小，鬚毛，恥毛などの発毛をみ，また陰茎勃起を訴えており現在さらに経過を観察中である．

泌　尿　器

〔信越28〕 **腎炎に対する燐酸Chloroquineの使用治験**

諏訪中央病院内科　　龍野　祥一，○川村　正敏，桜井　真

最近，その消炎作用により腎炎への適応が注目される燐酸chloroquineについて，われわれは，外来および入院中の12例の腎炎患者（男5名，女7名）（急性5例，亜急性4例，慢性3例）に使用して，次の結果をえた．

治療方法は，燐酸chloroquine 1錠（250mg）を昼食後に，20～78錠，単独連日与えた．

1）尿蛋白に対する効果．

12例中尿蛋白のまつたく消失したもの3例，減少したもの4例，不変5例，これを病型別に見ると，慢性型では減少1例，不変2例，これに対し，亜急性および急性型は，消失または減少したもの2/3，不変1/3で，とくに，症例Xで，当初高度の蛋白尿および血尿を示し，急性より亜急性への移行を思わせたものに比較的短期間に，著明な蛋白減少を認めた．

2）尿沈渣に対する効果．

尿沈渣中の赤血球の正常化したものは，12例中2例，減少したもの7例，不変3例で，病型別に，亜急性および急性型としては，9例中減少または正常化したもの8例，不変1例とかなりの好転がみられた．すなわち亜急性および急性型の2/3に蛋白尿ならびに沈渣の良化を認め，上皮の消失は6例，減少は4例．

3）残余窒素．

慢性および亜急性型5例のうち，慢性型2例に下降を認め，ほかは不変．

4）平均動脈血圧および眼底所見は著変なし．

5）諸種腎機能に対する効果．

Fishberg濃縮試験は，改善されたものは急性および亜急性型の1/3，ほかは不変．慢性および亜急性型6例での糸球体濾過値は，改善されたもの1/3，腎血流量は改善1例．

6）尿量，12例中3例に増加傾向をえた．

7）副作用，12例中2例に胃部圧重感を，各1例に，悪心，食欲不振を認めた．

〔信越28〕 **血漿蛋白像よりみたネフローゼ加味腎炎の経過と遠隔転帰について**

信州大戸塚内科　　甘利　正哉，小松　正裕

昭和26年以降当科に入院したネフローゼ加味腎炎19例の入院中および退院後の諸検査所見の推移を観察し，退院後5カ月ないし8年8カ月の遠隔転帰との関係を検討した．死亡は8例，未治3例，不全治癒6例，治癒2例

である．死亡例の発病より死亡にいたる期間は1年11ヵ月ないし5年5ヵ月で，死亡原因は尿毒症5例，感染死2例，心不全1例である．治療例は全て20才以下で，治癒に要した期間は4ヵ月ないし1年である．転帰を年令別に見ると，治癒および不全治癒は各年代均等に分布し，未治および死亡は20才より30才までに最も多い．潜行性に発病した11例と既往に急性期腎炎を認めた8例の転帰の差は明らかでない．

入院時および退院時の尿蛋白量，赤沈値，血漿総蛋白量および各分屑値と転帰とを比較検討した．入院時の尿蛋白量，赤沈値，血漿総蛋白量および各分屑百分比と転帰との間には関係がない．退院時の尿蛋白量は比較的予後が良い症例でも5‰以上を示す症例もあり，転帰との間に関係がない．赤沈値は死亡，未治例は促進し，治癒，不全治癒例は遅延し，明らかな差が認められる．血漿総蛋白量は増加した例が予後の良い例にやや多い．血漿蛋白分屑の推移と転帰との関係はアルブミンの増加した例が予後が良く，増加しえない例は予後が不良で，蛋白分屑のうち転帰との関係が最も明瞭で，次いでαグロブリンが低下した例が予後が良く，ほかの分屑の推移と転帰との関係は明らかでない．

退院後の血漿蛋白像の推移を観察した8例中3例は正常像を示し，うち2例は0.5〜2.5‰尿蛋白を認めたにもかゝわらず正常生活に支障なく，2例は正常像に近くアルブミンは45%以上で通常の生活を送り増悪の傾向はない．ほかの3例は入院時より蛋白像の改善なく，浮腫，感染を繰り返し改善の傾向なく，蛋白像の改善が転帰に深い関係のあることが認められた．

〔信越 28〕 当院3年間における糖尿病性腎症の臨床的観察

長岡赤十字病院内科　荒井　奥弘，井内　正彦
小野　貞二，伊藤　慶夫，三上　英夫

糖尿病性腎症は腎生検とくに電子顕微鏡的観察の進歩により，比較的高率に認められるようになつた．わたくしどももこのような立場より全糖尿病入院患者を腎症合併の有無により比較検討した．男は23名中8名34.8%，女は28名中13名46.4%が腎症合併者であつた．年令別では40才以上とくに60才台に多かつた．罹患年数は2年以内0，3〜5年に12例認められた．眼底所見では0度は腎症皆無，Ⅰ度は男4例，女4例，Ⅱ度は男1例，女5例，Ⅲ度は男3例，女4例に腎症を認めた．血圧値では腎症合併では70%が高血圧（150/90以上）を示した．蛋白については腎症合併者で陰性2，痕跡2例あり，腎症のないものの陽性者は計7名33.3%に認めた．血糖値との関係は腎症のないものの平均は空腹時 182.8mg/dl，食後最高 352.5mg/dl で，腎症合併者ではそれぞれ 167.9 mg/dl，303mg/dl と若干低下している．尿糖1日量については血糖値よりさらに腎症合併の有無で差異があり，それぞれ 58.9g，100.7g であつた．

血清総コレステロールは腎症合併の有無で差異があり，腎症あるもの 339.2mg/dl に対し腎症のないもの 234.1mg/dl で有意の差を示した．PSP 試験，クリアランス試験では，腎症合併者に低値を示すものがみられ，FF は低下する．しかし高度の異常者は予後のわるいもののみである．尿中ヘキソサミン排泄量は腎症の有無で差異を示し，腎症合併例は高値を示す．血清蛋白量は腎症合併強度のもの以外差異はない．17-KS も同様であるが，むしろ糖尿病の重症度と関係する．BMR はまつたく無関係であつた．臨床上糖尿病性腎症をみるためには，蛋白尿，高血圧，眼底，血清コレステロールなどで綜合的に判断する必要がある．わたくしどもは尿中ヘキソサミン量測定の意義あることをのべたい．罹患年数の長い人，とくに40才以上の例では腎生検を行ない，できれば電顕像をみることが好ましい．典型的結節型を示した糖尿病性腎症の光顕像，電顕像を最後に提示した．

〔信越 28〕 ネフローゼ症候群にステロイド糖尿病を合併した1例

長岡中央綜合病院　入　貞爾，○窪田　武久

症例は36才の男で，家族歴および既往歴に特記すべきことはなく，とくに糖尿病歴はない．入院時の主訴は全身の浮腫で，検査成績は血圧 132〜86．赤沈 98mm，血液像は正常で，尿は蛋白 8.1‰，糖（－），アセトン体（－），沈渣に顆粒円柱，白血球および赤血球をきわめて少数認める．血清蛋白 4.0%，血清コレステロール 500 mg/dl，残余窒素 52.5mg/dl，PSP（15分値）8%，そのほか胸部レントゲン像，心電図および眼底などに異常はない．以上によりネフローゼ症候群と診断した．

入院後食餌制限と hydrochlorothiazide を使用したが，あまり改善されず，デキサメサゾン 3mg連日投与，38日間計 114mg で病像は改善されたので 2.25mg に減量して，4日投与・3日休薬の間欠投与に移る．やや悪化の傾向があつたので，5-chloro-2•4-disulphamyl-

toluene剤を併用したが,病像は一進一退であつた.そこでデキサメサゾン1日 6mg に増量し,アナドロールを併用す.病像は改善されてきたが,デキサメサゾン26日間計 156mg をなつたころ,満月様顔貌およびアクネが出現し,尿比重が高まり,尿糖が出現,1日量 207g に達した.そこで,ステロイド糖尿病と診断し,ただちにステロイド投与を漸減し,23日間でまつたく中止した.多少糖質摂取を制限して,発見以来やく1ヵ月で尿糖は消失し,血糖も正常化した.

坂口試験食による血糖曲線は,糖尿病曲線を示し,インスリン試験ではわずかながら感性を示した.なおネフローゼ症候群は糖尿病の治癒と同時に非常に軽快し,諸検査成績では尿蛋白0.8‰程度を残すのみで,ほかはまつたく正常値に回復している.

本邦のステロイド糖尿病は血液疾患に併発したものの報告が多く,ネフローゼ症候群に併発したものはめずらしいと思われるので報告した.

討論 新潟大西川内科 屋形 稔

ただいまのステロイド糖尿病の発生に,蛋白同化ホルモンの併用も一促進因子をなしているのではないでしょうか.わたしたちも同様の経験あり,最近この種の報告が大分出ているようです.

〔関東133〕 **痛風様発作を伴ない尿毒症で死亡した嚢胞腎の1剖検例**

千葉大第二内科 三橋 駿一,宮内 法城
○岩崎 正英,宇野 一真
社保川崎中央病院 桑山 八郎

症例: 25才,男.既往歴,家族歴に特別のものはない.現病歴: 18才ころから毎年10月ころ,左足背部に鈍痛をおぼえ,しだいに増強し,右膝関節,右第3中手指関節にもおよんできた.昭和33年11月10日入院.入院時所見: 栄養は不良,皮膚は乾燥し,甲状腺腫がある.血圧は尋常.左足背,右第3中手指関節部に Tophus をみる.検査成績: 中等度の貧血がある.腎機能低下著明で,NPN 80.3mg/dl, Residual-N 26.5mg/dl と上昇.逆行性腎盂撮影,腹膜後気体注入法で,嚢胞腎を証明した.結節部の試験切除標本で,尿酸塩結晶を証明した.入院後2年半の経過で,腎機能の荒廃とともにNPN 200mg/dl に達し,痛風様発作が頻発,尿毒症に心包炎を併発して死亡した.脈管力学的数値は,末期に,高送血量性の調節状態を示した.

剖検所見: 右膝関節部と左足背部に痛風結節があり,組織学的には,壊死化,吸収された骨組織内に,尿酸塩の結晶および石灰の沈着が認められ,その周囲に,巨細胞をもつ肉芽組織が見られた.腎は,左 47g,右 88gときわめて小さく,米粒大から拇指頭大までの嚢胞が多数見られ,表面が粗顆粒状の萎縮腎である.組織学的には,ネフローゼによる萎縮腎の像で,一方に,萎縮,硝子化したネフロンがあり,他方,代償性肥大をきたしているネフロンが,類線維素変性,空胞変性,硝子滴変性,さらに壊死におちいつている.尿細管内に,尿酸塩の結晶,石灰の析出をみた.糸球体内には,炎症性の変化がほとんど見られず,糸球体上皮の膨化・変性と基底膜の肥厚,類線維素変性,硝子化が見られた.すなわち,腎は,古い先天性と思われる多発性嚢胞と,尿酸塩による,いわゆる Gichtniere とを示す.心に著明な心包炎があり,絨毛心の状態で,そのほか,肺•肝•脳などに代謝障害による中毒を思わせる浮腫と,間質の細胞浸潤が見られた.

質問 東大物療内科 加賀美年秀

ただいまの症例で,血清尿酸値はどの位だつたでしょうか.

答 千葉大第二内科 岩崎 英正

測定しておりません.

〔関東133〕 **右腎結石を伴なえる腎盂扁平上皮癌の1例**

順大第二内科
○中島 郁子,吉岡 昭正,山川 邦夫

最近われわれは,右腎盂結石,腎下垂症兼腎周囲炎と臨床的に診断し,手術によつて,原発性腎盂扁平上皮癌の合併を証明しえた稀なる症例を経験したので,その剖検例を報告し,骨盤腎,結石,腎盂腫瘍について文献を引用し考察を加えた.

症例: 54才の男.主訴: 高熱,回盲部腫瘤,やせ.既往歴,家族歴: 特記すべき事項はない.現病歴: 本年1月,38°Cの発熱があつたが,一時的に軽快した.同時に,右坐骨神経痛,食欲不振,体重減少を訴えはじめた.本年4月初旬,再び高熱あつて当科に入院した.

現症: 体格小,やせが著明,体温 39°C,苦悶状,結膜貧血性,呼吸やや浅迫.リンパ節の腫張はない.回盲部に隆起性の腫瘤触知.手拳大,表面平滑を欠き,硬く,圧痛,可動性まつたくなし.右側Valleix,右側Lasègue

陽性．検査所見： 赤血球 346×10^4，血色素 70%，白血球数 10,600，赤沈は 103mm と 126mm．尿蛋白弱陽性，沈渣に赤血球，白血球を認めた．膀胱鏡検査で，右尿管口は瘢痕状に狭窄し，色素排泄を認めない．腹部単純撮影で，右骨盤内後方に，楕円形，結石様陰影を認め，静脈性腎盂造影により，これを含む右腎輪廓像をえた．

経過： 諸種検査結果から，臨床診断は，右腎結石，腎下垂および腎周囲炎と決定して手術を施行したところ，組織学的には腎盂扁平上皮癌を証明した．剔出腎は 9×6×2cm，剔出結石は 3.5×2.5×2cm で孤立性，周囲との癒着はなはだしく，術後やく40日で死亡した．

剖検所見： 右腎剔出後は，癌性浸潤は急速に広がり，静脈内腫瘍栓塞形成，癒着性腸閉塞を認めた．なお，血管走行異常として2本の右腎動脈を認めた．

討論　（東京都）岩崎　秀之

腎臓結石の生成については，いろいろの成因が考えられているが，その一つに hyperparathyroidism がある．欧米文献によると，腎臓結石の 5～7%に hyperparathyroidism が認られる．

本例は右坐骨神経痛があり，右側は骨盤腎であるので，神経痛の発生には局所的条件の関与も充分考えられるが，こうした神経症状の存在と，かなり大きい腎臓結石である点からみて，この癌症例の場合の上皮小体の機能の探求には興味がもたれる．

答　順大第二内科　中島　郁子

1) 結石にみる疝痛については良くききただしたが，その既往はまつたく訴えておりません．

2) Parathyroid の機能検査はくわしく行なつていないが，そういう症状は著明ではなかつたと思います．

神経系

〔信越 28〕 Wallenberg 症候群の1例と文献的考察

長岡赤十字病院内科　荒井。奥弘，伊藤　慶夫

本症候群は 1895年 Wallenberg の報告以来外国には数多く，本邦では昭和8年浅野，山田などの第1例以来本例を含め42例の報告がある．最近われわれは非定型的な本症と考えられる1例を経験したので，文献的考察を加え報告する．

患者．55才，男，機械修理工．昭和35年8月初旬仕事中突然めまい，嘔気，嘔吐，冷汗，頭痛，次いで嚥下不能となつた．顔面を含め右半身の解離性知覚障害，嚥下困難，Horner 症状，眼振，嗄声などが見られたが，18病日で嚥下可能となり，知覚障害を除いて他症状は速かに消退した．血圧150～95，眼底 KWⅡ度，血管痙攣を認む．血清コレステロール 248mg/dl，ワ反応陰性などより動脈硬化による後下小脳動脈末梢部血栓と考えられる．本症40例の概要は，原因として動脈硬化が比較的多く，不詳，栓塞，梅毒と続き，障害部位は左29，右11，性別は男30，女10，年令は40～60才が20例，転帰は合併症のない限り良く，知覚障害は大分後まで残る．

〔信越 28〕 Recklinghausen 病の1例

信州大松岡内科　荻原　洋三，大内　常斎

全身の皮膚腫瘤と腰痛を主訴として入院した Recklinghausen 病について報告する．

症例： 23才の男で左官職．家族歴： 母が9年前に乳癌の手術をうけ，現在健康なるも全身皮膚に患者と同様の腫瘤をみとめる．現病歴： 4年前の昭和32年に側胸部に小豆大の皮膚腫瘤出現，その後背部，四肢にも同大～拇指頭大の腫瘤が次第に増加し，順次全身に散布し一部は有痛性であつた．昭和35年9月21日突然腰痛を訴えて当科外来を訪れ，尿中蛋白およびウロビリノーゲン陽性を指摘され，同年10月24日入院まで加療をうけていた．

入院時主要所見： 体格，栄養中等度，平熱，血圧136/90，赤沈9～23，意識は明瞭なるも知能はやや鈍，皮膚には全身に散在性の小豆大～拇指頭大の比較的軟で一部は嚢腫性のやゝ褐色調の強い腫瘤をみとめ，この中には自発痛，圧痛を有するものを混在する．また皮膚には黒褐色の色素斑を少数みとめた．そのほかではとくに異常所見なし．

諸検査成績では尿，屎，血液，脳脊髄液，肝機能，出血傾向などに異常をみとめず，腎機能では Volhard の水試験で尿稀釈力やゝ低下するも，PSP 試験は正常，血糖値も坂口食で正常，血清電解質も異常なく，Thorn 試験は epinephrin 法で −55.7%，17KS は 21.3mg/day でやや増加の傾向が見られたが，トルコ鞍は正常．皮膚腫瘤の組織学的所見では，腫瘤は皮膚および周囲組織との癒着は見られず，組織像では定型的な多発性神経線維腫像を呈し，線維成分がきわめて多く細胞成分に乏しく，細胞は一般に紡錘状で核は大きさ中等度，クロマチン粗，線維の配列は比較的規則正しい．

以上から Recklinghausen 病と診断し，対症療法を行なつて，この間とくに腫瘤の増加，大きさの増加も見

られず，昭和36年3月7日退院して現在外来で経過観察中である．

〔関東133〕 **クリプトコッカス性脳髄膜炎の1症例**

東邦大森田内科　○茂在　幸，加々美光安

結核症として化学療法中クリプトコッカス性脳髄膜炎を発症，治療により若干の脳症状を残して一旦緩解し，3年8ヵ月後，ほかの真菌トルロプシス-グラブラータによると思われる髄膜炎症状が現われ死亡した．なお本例の初回発病経過は第91回本地方会において報告した．

症例：初診時32才（昭和31年3月）の家婦．昭和30年6月より9月まで肺結核にて化学療法を受けた．翌31年2月から髄膜炎症状が出現，3月中旬急激に症状が増悪したので某病院を受診，結核性髄膜炎を疑われて転医入院させられた．入院後精査により若干の疑義もあつたが，結核性髄膜炎として加療観察中，8月中旬コーチゾンの髄腔内注入を行なつたところ，髄膜炎症状がいちじるしく増悪した．反復精査を行なつたところ，Cryptococcus neoformans を証明した．トリコマイシンなどの投与により漸次症状が改善せられ，昭和32年5月投薬停止，若干の脳症状を残したまま33年7月歩行退院した．以後やく2年半にわたり，ときに軽度の頭痛などはあつたが，不充分ながら家庭の主婦としての生活が可能であつた．

36年2月再び嘔吐を頻発，全身衰弱を訴えて3月末再入院した．入院時，髄膜炎症状を呈し，髄液圧は中等度に上昇，蛋白増加が著明であり，分芽胞子を有する酵母様菌が多数認められた．治療開始後髄膜炎症状が増悪，4月9日死亡した（剖検なし）．

本酵母様菌は形態的観察ならびに生物学的検索により，明らかに前回入院のさい検出せられた真菌と異なる真菌 Torulopsis glabrata であろうと判定せられた．本真菌は人間に病原性を発揮した例はほとんど皆無のようである．本症例において，これが髄液中より多数分離されえたことから，本菌が今回の脳髄膜炎症状の発生に重要な役割を演じたものとの想定がなされる．

追加　東大伝研　北本　治

先刻「生前に診断しえた本邦第1例」とのおはなしがありましたが，わたくしどもも先年，生前に診断しえた第1例と考えて報告した症例をもつたので，その点についてはさらに御吟味願いたいと思います．大変興味ある症例を聞かせて頂いてありがとうございます．

〔関東133〕 **脳底動脈血栓症の1例**

東邦大阿部内科　里吉営二郎，○阿部ケイ子

症例：66才，男．主訴は意識障害．既往歴は昭和20年糖尿病に罹患，以後食餌療法中．現症：昭和34年2月視力障害，失神発作，数時間の自発言語不能あり，1ヵ月入院．以後めまい，歩行障害が認められた．昭和35年7月1時間の意識混濁発作あり，以後軽快．昭和36年1月突然痙攣発作とともに意識混濁し，当院に入院した．

入院時所見：体格中等，栄養良，顔貌無欲状，意識は昏睡，脈拍78不整，呼吸は整，アセトン臭なく，血圧140/80，体温 37.4°C．瞳孔は不同，対光反射鈍，左方に自発性水平眼振著明，眼底に白斑あり，動脈硬化は著明であつた．左に軽度の顔面神経麻痺，心尖部で収縮期音不純，両側腹壁反射消失．四肢は両側痙性麻痺を示し，左は著明．左大腿部から足部にかけ攣縮様痙攣あり，腱反射は消失し，病的反射は強陽性でケルニッヒを認めた．

検査成績：尿は蛋白・糖陽性，梅毒反応陰性，白血球増多，比較的好中球増多あり，血糖は 205mg/dl．心電図では二段脈および心筋障害を認めた．経過：患者は痙性麻痺が増強し死亡した．

剖検所見：心尖部べんち形成，左冠動脈硬化，腹部大動脈解離性動脈瘤．両側肺水腫，左下葉気管支肺炎，動脈硬化性腎硬化および膵のリポマトーゼを認めた．脳は浮腫著明，1550g．右被殻附近に古い軟化巣，大脳脚部全般に著明な軟化巣あり．軟化巣は一部は内包におよび後方では後頭葉全般にみられた．椎骨および脳底動脈壁は著明に硬化し，S字状に彎曲し，新鮮な血栓が認められた．一部動脈壁には解離性動脈瘤がみられ，橋部では血管周囲のグリオーゼおよび軟化巣を多数認め，大脳脚は全般に浮腫著明で新鮮な軟化巣が多数認められた．

本症は糖尿病を基盤として起こつた椎骨脳底動脈硬化と，脳底動脈循環不全症状を2年にわたり示し，脳底動脈血栓症で死亡した1例である．

造血組織・リンパ組織

〔信越28〕 **異常な高蛋白血症を伴なつた骨髄腫の1例**

浅間病院内科

堀内　宏，室　隆雄，吉沢　国雄

症例．71才，女，農業．主訴．心悸亢進，全身倦怠感

および右肩，右背部痛．家族歴：特記するものなし．既往歴：50才ころ腎盂腎炎罹患．昭和35年9月より心悸亢進，11月より全身倦怠感，めまい，12月より右肩および背痛あり，昭和36年2月中旬より前記症状増強し起居不能となり，3月1日入院した．

入院時には全身貧血症状著明，肝は2横指触知した．骨変形は認めなかつたが，右背部6・7・8・9肋骨軽度腫脹し疼痛あり．Hb40%，R 202万，W 5100，血清蛋白 22.0g/dl と著明な高蛋白血症を認めた．骨髄塗抹標本上骨髄腫細胞は57.4%に存在し，血清濾紙電気泳動にてγ-globulin 分画は53.4%，血清中にcryoglobulinを認めた．尿中蛋白陽性，ベンスジョーンス氏蛋白体陰性，血清 Ca 4.1mEq/l，血清鉄 58γ/dl，不飽和鉄結合能 161γ/dl，赤沈値 170mm/時，骨X線写真上，全身に一様な骨粗鬆化を認めたが骨透亮像なし．入院後経過観察中貧血増強の傾向を認め，Hb 27%，血清蛋白も徐々に低下し 13.2g/dl となつた．輸血・ステロイドホルモン投与により，貧血改善され，Hb 67%，R 323万，血清蛋白も再び増加し，14.4g/dl となつた．骨疼痛は対症療法にてほとんど消退した．患者はその後家庭の事情により退院したが，現在経過観察中である．

従来外国において血漿蛋白 23.3g/dl を示した myelomaの報告例があるが，本例は本邦における従来の報告に比し，血清蛋白 22.0g/dl と著明な高値を示した高 γ-globulin血症を伴なつた γ-myeloma の1例である．

〔信越 28〕 Sulfhemoglobin および methemaglobin によるチアノーゼを呈せる1例

県立ガンセンター新潟病院内科
木村　元，原　義雄

患者は45才，未婚の女で，生来健康でチアノーゼなどなく，昭和25年腎炎，昭和34年10月急性肝炎のためそれぞれ入院した既往歴があるほか，昭和29年2月腸閉塞のため手術を受けている．以来頑固な便秘と回盲部の疼痛がつづき，便秘ははなはだ頑固で下剤を，しかも大量に用いない時は1週～10日間もつづくという状態であつた．昭和35年9月より漸次全身，ことに口唇のチアノーゼが目立つようになり，体動にさいして呼吸困難をきたすにいたつた．なお頭痛のため本患者はフェナセチンを1月に平均3～4日間服用していたという．昭和36年4月6日当科に入院．当時，眼瞼結膜の軽度の貧血がみられ，口唇には著明なチアノーゼが認められた．心臓の大きさも正常，心尖部に弱い収縮期雑音を聴取するほか，独楽音なく，また打診音，聴診音ともに正常であつた．肝は1横指半（正中線上3横指），圧痛中等度あり，そのほかの腹部に所見なく，脾臓もふれなかつた．四肢には浮腫もない．

入院時，赤血球 357万，Hb 62%，白血球数 6,200，軽度のリンパ球増多がみられたが，出血時間，凝固時間に異常なく，尿・尿検査，肝機能正常，X線検査で中等度の胃下垂，胆嚢下垂を認めたほか，腸の癒着，狭窄などの所見はなかつた．胸部X線像，心電図も正常，異常 Hb の生化学的検索で，本患者の血液の M/60 燐酸緩衝液，pH 6.6，100倍稀釈液の連続スペクルトを調べ，これを健康対照例と比較したところ，MHb，SHb に特有な波長 635mμ，618mμ あたりで最も両者の吸光度に差違が示された．また Evelyn および Malloy の方法でこれら異常 Hb を定量してみると，健康対照例では MHb は 0.29g/dl で全 Hb 中 MHb の占める割合は 1.8%であるのに対し，本患者では 1.41g/dl で全 Hb の15.7%に当つていた．また健康対照例の血中には SHb はまつたく認められなかつたのに対し，本患者の血中には 0.61g/dl，すなわち全 Hb 中6.8%という高濃度にこれが認められた．本症のチアノーゼは主として SHb のためであると考えられるが，これくらいの量では安静時呼吸困難の認められたのは当然であろう．原因としては，先天性のものは考え難く，フェナセチンをしばしば服用したことと，6年来の頑固な便秘による腸内異常醱酵とが考えられる．本症例は1%メチレンブラウ 5cc 宛の静注で著効を奏し，自他覚症状は消退した．

質問　新潟大西川内科　佐々木英夫

骨髄像に何か特徴的の変化がみとめられなかつたでしようか．

答　県立ガンセンター　原　義雄

病理学教室に骨髄像をみてもらつていますが，異常はなかつたとのお返事でした．

〔信越 28〕 後天性溶血性貧血の1例

国病高田　岩淵　耕，小出　昭，白川　健一

ステロイド剤投与により，軽快せしめえた後天性溶血性貧血と思われる症例を経験したので報告した．

症例：31才，農業，主婦．既往歴：15年前（16才時）に，黄疸に罹患，以来3～4回肝疾患として治療を

受けたことがある．流・早産はなく，昭和35年9月に子宮筋腫で手術を受け，そのさい輸血 400cc をうけている．胆石症発作，下腿潰瘍，色素沈着，紫斑病の既往はない．家族歴：ほかに黄疸，貧血，胆石症，肝疾患に罹患したものなく，形成異常もみない．入院時現症：黄疸，貧血，心収縮期雑音があり，肝2横指，脾1横指ふれ，表面平滑でややかたい．浮腫，潰瘍形成，色素沈着をみず，形成異常をみない．

検査成績：赤血球115万，血色素25%，色素指数1.1，網赤血球30‰，赤血球形態変化をみ，骨髄像は有核細胞数34万，Erythroblastenmark，モイレングラハト 22，間接ビリルビン値上昇，尿ウロビリン体の排泄増加など，溶血亢進を思わせる所見があり，血液梅毒反応，クームス試験ともに陰性，赤血球抵抗は正常，赤沈 75～120，軽度の肝機能障害を認める．

経過：鉄剤および Vitamin B_{12} 投与無効，37～38°C の発熱あり，ステロイド剤投与，高度貧血のため輸血 800cc を併用す．輸血後，黒褐色尿排泄をみたが，輸血中止後は消失している．ステロイド剤投与3日にして，自覚症状，血液所見の改善がみられ，やく3週間漸減使用，一時中止するに，1週間後溶血発作をみたので，再度ステロイド剤投与，その後溶血発作，黄疸，貧血の増強をみていない．免疫血液学的検査が充分行ないえなかつたため，抗体の検出にいたらなかつた．

追加 新潟県巻町国保病院 松浦 徳雄

さきに報告した14才女の後天性自己免疫性溶血性貧血の1例（日内会誌 48：1185，昭和34）にその後やく2年間 dexamethasone 1日 0.5mg の維持量投与をつづけ，臨床的に好結果をえているので追加する．

検血所見は赤血球 380～510万，血色素 83～110%，白血球5000～9000，血液像正常，血小板数，網状赤血球数も正常値を示している．尿ウロビリン体は陰性，血清ビリルビン値の増加もみられない．自覚症状はまつたくなく，時々感冒に罹患するが溶血性クリーゼはない．

免疫血液学的検査は昭和35年5月および6月の2回のみ，クームス試験が直接法，間接法ともに陰性となり，抗グロブリン消費試験でも抗体の消費がみられなくなつたが，そのほかの時期ではクームス試験陽性の結果をえた．現在引続き経過観察中である．

〔信越 28〕 **白血病と血清肝炎**

新潟大木下内科 寺田 秀夫，白田平一郎，広野 耕一

わたくしどもは，白血病と血清肝炎との関係につき若干検討してみた．症例は急性白血病2例，慢性白血病2例である．

わたくしどもの統計では，白血病治療開始後1カ月未満に死亡した例を除外した血清肝炎併発白血病の頻度は，急性白血病で10%，慢性白血病で67%，合計17%で，わたくしどもの再生不良性貧血での6%および一般に記載されている血清肝炎の頻度の2～5%に比較して，高率であつた．わたくしどもの血清肝炎を併発した白血病の血液所見の変化をみると，白血病の経過中における血清肝炎の併発は，白血病自体の血液所見を悪化させることはなく，成熟好中球の増加による白血球の増多傾向が認められるすなわち白血病に血清肝炎を合併したさいには，生体は残存成熟好中球を動員して炎症に対応するように思われた．肝機能は血清肝炎発症後において，かなり障害を示した．なおわたくしどもの血清肝炎併発白血病4例中2例で，デメコルチンを使用していた点から，これによる肝障害をも疑つて，動物実験を行なつたが，2例の大量投与例中1例に軽い中毒性ヘパトーゼの組織像を呈したが，ほかの1例および少量投与例ではうつ血のみであり，全例で炎症像はなく，また上記血清肝炎併発の2例における肝機能の経過と考え併せて，この2例でもデメコルチンによる肝障害ではなく，輸血による血清肝炎と考えられた．

〔信越 28〕 **白血病の3例**

国病長野内科 清水 進，鈴木 強，荒川 盛雄，○滝沢鴻潔

最近遭遇する白血病3例について，その治験成績を報告した．

症例 1．65才，女．慢性リンパ性白血病で本邦に稀有なものである．貧血，リンパ節腫を主訴とし，白血球は147,000～185,000を数えた．これに Tespamin を1日 5mg 毎日あるいは隔日に筋注使用し，リンパ節の縮小，腹部肝脾腫の消失，また血液における白血球の減少，幼若リンパ球の減少など比較的良好な緩解成績をえた．

症例 2．40才，女．症例 3．15才，男．両者ともに血小板減少はいちじるしく，出血症状の激しい急性骨髄性白血病で，前者は prednisolone 1日 20mg と 6MP 1日 80mg を併用し，2週間の治療で緩解した．一般症状および血液所見も軽快し，完全緩解に近づいた．緩解期間

はやく1年である．後者すなわち症例第3は前者同様，prednisolone 1日 20mg, 6MP 1日 50mg の併用療法を行なつたが，治療効果はなく，重篤の経過を辿り死亡した．

〔関東133〕 特異な臨床所見を示した多発性骨髄腫の1剖検例

東大分院内科
○長谷川吉康，柁原　輝朝，熊谷　直秀
同病理　所沢　剛

われわれは臨床上，細胞形態学上ならびに病理解剖学的に多発性骨髄腫の像を示しながら，遂に異常蛋白の産生を証明できなかつた稀有な症例を経験した．

症例．59才の農婦．腰痛を主訴とする．昭和34年9月腰痛で発病，35年2月27日入院．体格中等，貧血著明の婦人，4～5腰椎骨骨折あり．心拡大，肝2横指ふれ，脾腫はない．尿には蛋白ないし Bence-Jones 蛋白体陰性，肝および腎機能正常，血中 Ca 量上昇，コレステロール値低下を示す．骨はレントゲン写真により腰椎骨の病的骨折と頭蓋骨の著明な打ち抜き像がみられる．心電図には ST↓，T平低，ST 短縮あり．血液像は正色素性貧血と，白血球数 4,900，百分率で5～12%に病的細胞を認める．骨髄では病的細胞が大部分（85%）を占め，この細胞はペルオキシダーゼ反応陰性，形質細胞への移行がみられる．電顕像は細胞質に層板状によく発達した小胞体を証明する．血清蛋白分画は常に総蛋白量の低下と，グロブリン分画のいずれにも異常な増加がなく，尿の蛋白分画は濃縮尿でもえられなかつた．

剖検所見：特異な骨の変化，すなわち骨折，円形欠損が随所にみられた．組織学的には骨髄，肝，脾に著明な病的細胞の浸潤があるが，骨髄腫腎の所見はない．第1胸椎の横突起附近に形成された腫瘍にも同様な病的細胞の浸潤がある．

以上の所見から本例は臨床的，細胞形態学的ならびに病理学的には多発性骨髄腫の特徴を示しながら，異常蛋白産生という機能のみが脱落した稀有な症例である．

討論　東京医歯大第一内科　日野　志郎

この症例には非常に特異な点が二つあると思う．一つは，細胞が非定型的で核の形が不規則なものが多く，一見形質細胞とは著しくかけはなれて見えることである．しかし，しばしばラッセル小体様の蛋白体がみられた．第二は，それにもかゝわらず，蛋白代謝異常がなかつたことで，学者によつては多発性骨髄腫とはいえないとするかも知れない．わたくしは，この症例を全体としてみるときは，多発性骨髄腫としてよいと考えるもので，細網肉腫のようなものとの移行型とも見ることができるのではなかろうか．

〔関東133〕 腎不全で死亡した多発性骨髄腫の1例

東大上田内科　松尾　博司，○権平達二郎
内田　英一，　垣東　徹

症例：62才，女．家族歴，既往歴に特記すべきことなし．昭和34年12月貧血を発見され，1ヵ月の治療により軽快．昭和35年12月腰部に激痛を感じ本年4月まで続く．本年3月再び貧血を発見され，4月21日当科に入院．入院時，顔面浮腫状，脈拍整，血圧150～90 mmHg，心尖部，頸静脈部に雑音あり．肝を4横指，脾を2横指触れる．主要検査所見としては貧血（血色素28%），骨髄における形質細胞増加（46.4%）著明．血清で総蛋白 12.2g/dl，γ-グロブリン増加高度．Zn-TT 68単位．眼底 KW Ⅰ～Ⅱ度．出血点散在す．PSP 試験0，濃縮試験で尿比重上昇なし．GFR 39.5cc/min, FF 0.113, NPN 112mg/dl．なお骨X線検査で "punched out" はなく，Bence Jones 蛋白陰性．

入院後，貧血に対して全血あるいは血球輸血，高窒素血症に対して蛋白同化ホルモン療法，またdexamethasone，prednisolone 療法などを行なう．輸血中貧血は60%まで改善したが，中止後再び増悪，また入院中NPNの一過性下降をみるなど一進一退の経過を示したが，突然発熱，呼吸困難を来たして7月5日死亡．これらの治療中，血清蛋白像は有意の変動を示さず，常に γ-plasmocytoma の所見を呈し，agar-electrophoresis でγ分画に一致した尖鋭な peak をみとめ，超遠心法でもこれが確認された．なお Ca 血症はみとめられなかつたが，常に高尿酸血症をみとめた．

剖検により全身の骨に大小種々の円形結節をみとめたが，これは非定型的形質細胞の増殖である．腎はやゝ重く，糸球体基底膜の軽度肥厚，尿細管腔の拡張，上皮の変性，萎縮著明で多量の細胞をみとめた．肝内門脈囲周および sinusoid，脾の赤色髄に著明な形質細胞の浸潤をみとめた．高度の肺水腫あり，アミロイド変性は明らかでない．

骨髄腫症例としては腎における非定型的形質細胞が著明で腎機能が障害され，NPN 112mg/dl，PSP 0，尿毒症

症状顕著などの腎不全により死亡した点に特色がある．

アレルギー

〔信越 28〕 **アレルギー性亜敗血症（Subsepsis allergica Wissler）と考えられる1例**

新潟大木下内科 荻間　勇，高橋　実

44才の女．抗生物質が無効で，5カ月余にわたる弛張熱にたいし，イルガピリンが劇的に奏功した症例を，1）一般状態の侵されぬ，長期の弛張熱．2）発熱と関連した多形紅斑様発疹の出現．3）再発に先行した膝関節痛と腰痛．4）好酸球消失のない好中球増多．白血球増多症．5）赤沈促進，CRP（+），ASLO値の上昇，Al減少，α-Gl，γ-Glの増加．6）抗生物質が無効で，初回にはイルガピリン，再発時には副腎皮質ホルモンが有効．7）頻回の血液培養（－），高熱を理由づける病的所見の欠除，等々の点からアレルギー性亜敗血症と診断した．

近年，抗生物質，副腎皮質ホルモンの使用の増加につれ，感染にたいする生体の反応も様相が変化してくることが考えられ，かかる観点より興味ある1例と考え報告する．

膠　原　病

〔信越 28〕 **心肺に異常所見を示した興味ある Postoperative malabsorption syndrome の1例**

新潟大木下内科
木下　康民，笹川　力，鈴木　省吾

わたくしどもは最近肺に興味ある所見を示した1剖検例を経験した．

症例は38才の男子で，昭和30年6月腸閉塞症状，一過性肺陰影のため，肺および腸結核症を疑われて空腸横行結腸吻合術と SM，INAH 併用療法を受けた．その後まもなく，貧血，低蛋白血症，浮腫，漿膜腔内液体貯留，肝機能障害，心電図変化（低電位差，右脚ブロック）を認め，各種内科的治療を試みたが，改善されず，同34年12月1日当科に入院．翌35年7月腸管矯正手術を行なつたところ，心電図変化および血清蛋白分画の異常を除いては前記症状は消失した．しかるに11月2日，発熱および白血球増多なしに胸部X線像に中心陰影の拡大と両肺，殊に右肺の肺門よりに放射状に走る不整かつ著明な血管陰影の増強とこれにつづく粟粒大より大豆大の網状陰影を認めた．この陰影は1週間後，幾分吸収されたが，その後12月18日より発熱，咳嗽などの肺炎症状および咽頭痛，関節痛現われ，血沈促進，白血球増多，ASLO 値上昇，CRP 陽性を認め，網状陰影に点綴する粟粒大内外の結節性陰影が増加した．Sigmamaycin によつて解熱したが，X線所見は漸次増強し，prednisolone を使用するも改善なく，同36年3月に腸の再矯正手術を受け，1週間後突然死亡した．剖検で肺に間質の線維性肥厚と肺胞内フィブリノイド変性およびマッソン体を証明し，リウマチ性肺炎であることが判明した．心は外膜に細胞浸潤，心筋に小べんち形成，ヘモジデリン沈着，血管周囲結合織の増加，内膜の線維性肥厚をみ，肝には硬変の初期像，脂肪およびヘモジデリン沈着を認めた．

以上のごとく，わたくしどもは本症例において既往歴および発熱，関節痛などのないことから多分に眩惑されていたが，剖検所見より一連のリウマチ性変化があつて，これに腸管手術による malabsorption syndrome が加わつたものと考えられる．

〔信越 28〕 **興味ある経過を示したリウマチ性肺炎の1例**

長岡日赤内科 小野　貞二

症例．38才，女．家族歴および既往歴に特記すべきことはない．昭和34年1月，咳嗽，喀痰を主訴として某医を訪れ，粟粒結核症の疑いと診断されたが発熱なく，結核菌塗抹培養陰性であつた．やく1年化学療法を行ない咳，痰は軽減したが，X線像好転せず翌年5月には気管支拡張症の疑いといわれた．このころから四肢の筋痛，紅斑，関節痛，発熱などが出没するようになり，リウマチが疑われた．デキサメサゾン，プレドニゾロンで治療中，10月に高度の腹痛をきたし，消化管潰瘍の疑いで入院した．

ASLO 625 単位，血清 Al 著減，γ-Gl 著増，貧血，白血球増加，赤沈促進があり，また血小板数，出血凝固時間正常で Rumpel-Leede 現象(卅)であり，Schönlein-Henoch型紫斑病が考えられた．なお尿潜血反応は陰性，EKG に著変はなかつた．対症療法およびデキサメサゾン投与で腹痛，関節痛は漸次消失し，下腿，足のしびれ感を残す程度となり12月19日退院したが，36年3月くも膜下出血を生じ再入院した．

神経学的症状はやく40日でほぼ正常に復したが，依然赤沈促進，Al 減少，Gl とくに γ-Gl の著増（A/G 0.58），貧血が目立ち，ASLO 333～500単位，CRP（+）

〜(卄), RA 試験は弱陽性であつた. EKG はなお異常なく, 胸部X線像に改善を認めず, 依然びまん性の網状陰影が両側にみられた. 再入院中は腹痛, 関節痛ほとんどなく, 肺は両側後下部に軽度の捻撥音を聴く程度で, 呼吸困難, 咳・痰は認められない.

本例はリウマチ熱と考えられるが心臓に著変なく, 肺に主病巣があり, しかも関節, 皮膚症状の出現するかなり前から病変があつたと推定される. しかしてX線像からびまん性間質性肺線維症の Stadium と考えられるが, いわゆる Hamman-Rich 症候群とは一線を画すべきもので, リウマチ性のものと推定される. 途中合併した Schönlein-Henoch 型紫斑病はアレルギー性壊死性毛細血管炎であるところから一元的に解釈しうべく, またくも膜下出血もおそらく同様の機転により生じたものと考えられる.

〔関東133〕 リウマチ熱を合併した van der Hoeve 症候群の1例

東大田坂内科

○横田　修, 田岡　賢雄, 桑島　達郎

症例: 富○真○○, 41才, 男, 研磨工. 福島県白河出身. 主訴: 発熱と背痛. 家族歴: 両親血族結婚, 子供2人とも青色鞏膜 (+), 骨折の既往 (+). 既往歴: 中耳炎, 肋・腹膜炎, 骨折2回. 現病歴: 生来鞏膜の色が青く, 10才ころより難聴あり. 本年5月より上記主訴現われ, 赤沈高度に促進. 抗生剤を用いるも解熱せず, 副腎皮質ホルモンによく反応した.

来院時所見: 体格弱々しく, 筋発育不良, 発熱あり, 肘関節附近皮膚に粟粒大の充血疹散在. 歯牙カリエス多く, 不揃い. 検査成績: 異常値のみを挙げると, 尿蛋白 (+), urobilinogen (卌), 沈渣に赤血球 (+), 心陰影右方に拡大, 心電図上心筋障害像を認む. 基礎代謝率上昇, 尿中 17-OHCS, 17-KS いずれも低下. 糖負荷試験で軽度の糖同化遅延を認めた. ZST, 血清al-P-ase, acid-P-ase, GOT, GPT 値いずれも上昇, cholinesterase 活性低下. 電泳像で Al の減少, α-および γ-Gl の増加を示し, 電解質では Ca, P の低下を認めた. 貧血 (Hb 62%, R 337万) と白血球増多症 (1.35万) あり. 赤沈 165/h, CRP 6+, Rose 反応および Ratex fixation test (−), ASLO160→250 と増加. 血液培養常に(−). 骨X線像で皮質の菲薄化と骨梁の粗しよう化をところにより軽度に認めた. 耳科的には青色鼓膜 (+). 中耳炎を合併するためわかりにくいが, おおむね耳硬化症に似た audiogram をえた. また皮膚生検像では, 表皮薄く, fibroblast が増し, かつ膨化. collagen は弱々しく, 構造がぼけており, 周囲に銀染色陽性の細い線維が纏絡している像がみられ, 皮下組織の脂肪細胞の核が増加している. すなわち一言にしていえば小児の皮膚に似た像を示している. 遺伝関係を調査した結果は, 患者の子供2人のほかには兄弟および両親以前の血族に本症候群を見出せなかつた. なお現在抗生物質, 副腎皮質ホルモン, 蛋白同化ホルモンの併用で経過観察中である.

以上本例は両親の血族結婚ということを除いては一見健康な両親より本症候群が出現したことと, 本症候群の素地の上にリウマチ熱様疾患を合併したという点で注目すべき例であり, この両疾患の合併は結合織系ないしは膠原線維の代謝異常および成熟障害の問題をめぐつて興味あることと思われ, ここに報告した.

追加　東大冲中内科　吉川　政己

当内科で最近経験した33才, 男の典型的症例では, 蛋白同化ホルモンやく40日の投与で, 体重増加(51→54kg), 腰痛の改善とともに尿中アミノ酸排泄の減少, カルシウム負荷試験による摂取率の増加, 尿中カルシウム燐の排泄減少などの所見がえられた. 本症例では副甲状腺機能は正常で, 蛋白同化作用が本症の代謝異常に治療効果を示したものと理解される.

〔関東133〕 強皮症の1例

東大田坂内科　吉谷　和男

強皮症にステロイドホルモンを使用し, 一般臨床症状に改善が見られた症例につき報告する.

患者は58才家婦で, 全身皮膚の萎縮および硬化, ならびに色素沈着と, 四肢の運動障害を主訴として来院した. 皮膚の性状は, 全般にわたり, 萎縮硬化が著明で, 色素沈着と同時に, 色素脱失斑が散在しており, 生検所見でも, 表皮の萎縮, 真皮膠原線維の膨化, 均質化があり, 毛嚢, 汗腺などの皮膚附属器は萎縮し, 真皮上層に担色細胞があり, 乳頭下層の血管周囲には, 血管周囲性細胞浸潤がみられる. 色素脱失斑では, さらに高度の変化が見られる. そのほかの諸検査中とくに変化の認められたものは, 赤沈促進, 軽度の貧血, CRP (4+), 呼吸機能の低下, EKG にて不完全右脚ブロックなどであり, 臨床症状としては皮膚硬化による二次的の運動障害が主で, 四肢の各関節部において屈伸制限され, 歩行困

難，手の運動もほとんど不能．顔面も仮面状で，口の開閉もきわめて悪く，全身栄養状態の低下が著明である．治療として，ステロイドホルモンを使用した．これにはパラメサゾン5mg/dayとし，やく3カ月使用後の諸症状ならびに諸検査の所見を入院時のものと比較した．著明に改善されたものは皮膚の柔軟化であり，顔面においては開口比較的自由となり，食餌摂取も楽となり，四肢の運動範囲も大となり，肘関節においてやく90°前後，屈伸可能となり，食事操作，歩行も一人で可能となつた．検査所見においても，赤沈の改善，貧血の改善，CRPの陰性化，呼吸機能の改善などがあり，電解質はまつたく変化なく，ただコレステロール値が，当初156 mg/dlから286mg/dlと増加したのが注目される．またやく4カ月後にパラメサゾンの使用量を4mg/dayよりさらに3mg/dayに減量したさいに，肺線維症を疑わせる陰影が胸部X線写真に出現した．以上これらに対する細部の所見につき報告した．

〔関東133〕 **結節性動脈周囲炎の5例**

東大物療内科 増田 武弘，加賀美年秀
牧野 荘平，清水 保

近年われわれが当教室において観察した結節性動脈周囲炎（PN）5例（内2例剖検）について報告する．

第1例．38才，女．32才高血圧，蛋白尿，結節性紅斑様発疹，知覚異常を以て発病，その後一過性失明，四肢痛出現，筋肉痛，皮下結節，関節腫脹，高血圧などを主訴として入院．血圧190〜120．EKGで心筋障害，血沈96/h，腎，皮膚，筋生検像にフィブリノイド変性，細小動脈閉塞，壊死性血管炎著明．第2例．39才，男．4年前高血圧発見，以後全身に有痛性腫脹出現，頭痛，めまいを主訴として入院．腎生検像に小葉間動脈の著明な中膜肥厚，壊死．皮下組織，筋間質に血管周囲細胞浸潤，内膜肥厚などを確認．第3例．38才，男．1年前より四肢に反復出没する圧痛あり，白血球増多，血沈促進発見され入院．生検にて真皮，皮下組織の小血管の変性ないし亜急性の炎症および壊死性血管炎を認む．第4例．44才，男．半年前より関節炎，腹痛，紫斑，血尿，血便出現し入院．コーチゾンなどの投与により一時症状軽快するも死亡．剖検により各臓器の動脈に壊死性血管炎著明なるを認む．第5例．50才，男．半年前感冒を契機として関節腫脹，疼痛，発熱出現．抗生物質無効，ステロイド剤により軽快するも再び悪化死亡．剖検により各臓器動脈の壊死，細胞浸潤，瘢痕化した血栓動脈などの像を認めた．

1945年以後の東大4内科の膠原病患者はリウマチ様関節炎を除き116名で，リウマチ熱55名，SLE 22名，汎発性強皮症27名，皮膚筋炎5名，結節性動脈周囲炎7名である．本症の臨床症状出現率および出現順序はほかの膠原病と異なり，一定傾向は認めなかつた．また本報告5例のうち原因としてアレルギーの明らかなものはなかつた．

腫　　瘍

〔信越28〕 **多発性に皮膚転移をきたした胃癌の1例**

新潟県巻町国民健康保険病院
筑波 朔郎，太田 喜昭，松浦 徳雄

胃癌手術後半年で多発性に皮膚転移をきたした1例を経験したので報告する．

症例は58才の男，農業．家族歴，既往歴には特記すべきものなし．現病歴：昭和33年11月ころより食後の心窩部不快感，膨満感をきたすようになつたが放置．昭和34年4月にいたり，症状が次第に増悪してきたため，初めて当科を受診した．胃X線検査の結果，胃癌と診断され，手術の目的で入院した．

入院時，体格中等度，栄養やや不良なるも貧血，黄疸はみとめず，Virchow氏節，その他のリンパ節も触知しなかつた．腹部触診では心窩部にやや硬い抵抗を触知したが，肝，腎，脾はふれなかつた．

手術所見は腹腔内に腹水はなく，胃は触診で幽門部から胃角部にかけてやく8cmの腫瘤を触れ，小彎および大彎に沿つて数個のリンパ節腫脹をみとめたが，肝，脾，膵には異常をみとめず，所属リンパ節を含めて胃の2/3切除を行なつた．腫瘍の組織学的所見は単純癌であつた．術後の経過は順調で3週間で退院，以後自宅で平常生活をおくつていたが，昭和35年1月初旬ころより前胸腹部，腰背部の皮下に散発性に可動性のあるやゝ扁平な小腫瘤が出現し，次第にその数を増してきたため，胃癌の皮膚転移を疑つて，その1個を摘出し病理組織学的検索を行なつた．その結果は胃癌とまつたく同一の所見を示す単純癌であり，胃癌の皮膚転移であることが確認された．

しかし患者は1月下旬より食欲不振も増強，上下肢の浮腫をきたし，転移腫瘤も次第に増加，全身の疼痛を強く訴え，全身状態も急速に悪化して2月初旬死亡した．

本症例は剖検できなかつたため癌の転移経路などの詳細は明らかにしえなかつた．

〔信越 28〕 **Cyclophosphamide (Endoxan) (B518) の悪性腫瘍に対する臨床効果**

県立ガンセンター新潟病院内科　木村　元
藤宮松太郎，原　義雄，横山　芳郎

胃癌5例，肺癌4例，膵癌2例，皮膚癌2例，乳癌2例，胆道癌1例，食道癌1例，グラウィッツ腫瘍1例，細網肉腫1例の計19例を Endoxan で治療した．投与前疼痛を訴えた14例中増悪6例，不変1例，一時的改善3例，連続的改善4例であり，食欲に対する効果をみると，減退せるもの8例，不変6例，一時的増進2例，連続的増進3例であつた．また経過をおつて赤沈を観察できた12例中，不変2例，一時的改善4例，連続的改善6例と好影響があり，また経過をおつて体重を測定できた11例中，減少したもの5例，一時的増加4例，連続的増加2例であつた．腫瘤の大きさ，あるいはX線所見の増大せるもの5例，不変なもの6例，一時的効果を認めたもの1例，永続的効果のありしもの6例であつた．これらの効果を綜合的に判定してみると，Endoxan の無効だと考えられたもの19例中7例，まつたく影響のなかつたもの4例，やや有効3例，有効2例，著効3例という結果をえた．この成績はわれわれがこれまでいろいろな抗癌剤を使用した成績に比較し，最もすぐれた効果である．

副作用として悪心，嘔吐ありしもの1例もなく，本剤が原因で食欲不振となつたと思われるものは1例のみであつた．白血球数を経過をおつて調べることのできた14例中，明らかな減少のきたもの3例，軽度の減少1例，減少の傾向を示したもの4例であつた．使用総量と白血球減少症との相関々係を調べてみたが，かならずしもその総量とは関係なく，個人差があるように思われる．またプレドニゾロンを併用しておくと大量投与時でも白血球減少の出現はみられないか，あるいは軽度のように思われる．なお一旦減少した場合でも Endoxan の投与を中止し，プレドニゾロンあるいはこれとコバルトクロロフィル剤などを併用しておくと，白血球数はもとの値に復帰するように思われる．稀に頭髪の白髪化のみられることが報告されているが，われわれの1例で偶然の合併症かも知れないが，本剤の中止後1週間目ごろより頭髪がぬけ出した1例がある．しかし本剤はこれまでのアルキル化剤にくらべると副作用は非常に少ない．

〔関東133〕 **原発性重複癌の1例**

茨城県立中央病院
尾川　寿，戸川　潔，内藤比天夫

58才の男．肝腫脹を初発症状とし，ついで右無気肺を合併し，ナイトロミン治療に一応反応し，著明な好酸球増多を伴なつて再発し，剖検の結果，肺門部を中心として，右静脈角にいたるリンパ節，肝，腎，副腎，胃周囲リンパ節，肝門部リンパ節などに広範な転移を伴なう未分化円形細胞癌と幽門部粘膜に限局し，転移を伴なわない粘液細胞癌とからなる肺胃原発性重複癌について報告した．

〔関東133〕 **胃癌の骨髄転移の2剖検例**

都立豊島病院内科
名尾　良憲，村上　義次，○片野てい子

症例 1．57才の男．昭和35年4月ころより心窩部痛，5月13日より腰痛を訴え，次第に貧血が目立ち黒色便が出るようになつた．5月19日入院した．腹部に圧痛抵抗を証明し，胸骨・骨盤に打痛を認め，両上肢に出血斑が出現し5月25日死亡した．検査成績は末梢血液所見で赤血球，栓球の高度の減少があつて，有核細胞数は最高9550で好中球は高度の核左方移動を示し前骨髄球までみられ，赤芽球を白血球500につき最高95を算した．胸骨骨髄穿刺所見では腫瘍細胞を認めた．剖検所見では大彎に沿つた胃体部癌が原発巣で，骨髄内転移（脊椎骨・肋骨および胸骨）を認め，脾に異所的造血巣を証明した．

症例 2．25才の女．昭和35年9月ころより心窩部痛を，36年3月ごろより吐気，嘔吐，腰痛を訴え，4月7日より四肢に出血斑が現われ，吐血がおこり，腰痛が激しくなり，貧血が目立ち4月19日入院した．黄疸を認め，Virchow 節の腫大があり，顔面蒼白で心窩部の圧痛・抵抗を証明し，骨盤の打痛が著明で，口腔よりの出血を認め，4月21日死亡した．検査成績は胃X線検査で鉄管像を認め，血清アルカリフォスファターゼは30.1単位の高値を示した．末梢血液所見では赤血球，栓球の高度の減少があつて，有核細胞数は16300で好中球は核左方移動を示し，赤血球を白血球500につき48個を算した．骨髄像では腫瘍細胞を認めない．剖検では，胃全壁の硬性癌が原発巣で，骨髄内転移，脾の異所的造血巣を認めた．以上の2例に今までわたくしどもが経験した4例を加えて考察するに，高度の貧血とともに血液に多数の赤芽球および骨髄芽球，前骨髄球までの幼若細胞がみられ，いわゆる類白血病性反応を呈したことが共通な所見

である．それ故貧血が高度の胃癌においては骨髄転移を疑つて血液像を精査する必要がある．

〔関東133〕 **脳腫瘍の症状を呈し診断の困難であつた細網肉腫症の1例**

東大冲中内科　　○長沢　俊彦，紫芝　良昌
吉野　佳一，詫摩　武英，塩沢　瞭一
衣笠　恵士，豊倉　康夫

最近われわれは脳腫瘍の症状で初発し，次々と多彩な神経症状を呈し，全経過8カ月で死亡，剖検により脳脊髄々膜に興味ある所見をえた細網肉腫症の1例を経験したので報告する．

症例．17才，男．家族歴，既往歴に特記することはない．現病歴： 17才3月特別な誘因なく腰痛がおこり，5月になると微熱とともに激しい頭痛を生じ，5月末著明なうつ血乳頭が出現し脳腫瘍を疑われて入院．現症：入院時は微熱，左側頭部の小指頭大の腫瘤，両側のうつ血乳頭を主徴とし，そのほかの症状にとぼしい．一般検査所見： 血液像に異常なく血沈 73mm/1h CRP (卄)，血漿 γ-グロブリン25.6%以外正常．神経学的検査所見： 頭蓋骨 X-P，左側頭骨の限局性破壊像， 髄液，初圧 270mm H_2O， クエッケンステット正常， 細胞数 1/3，蛋白 18mg/dl，頸動脈撮影（左，右）正常，脳波で左頭頂部に high voltage, slow wave focus．経過：脳腫瘍とくに悪性度の高い脳膜腫を疑い外科的手術を予定していたところ，7月初旬発病後4カ月にして初めて全身のリンパ節腫脹を生じ，生検により細網肉腫症と診断が確定した．その後多彩な全身症状を呈し，12月初旬吐血により死亡．

経過中，頭痛，うつ血乳頭は不変，さらに， 1) 7月中旬より conus syndrome， 2) 8月以降髄液検査で液の流出をみない， 3) 9月中旬前脊髄動脈症候群を疑わせる症状など脊髄の症状が出現したことが注目される．剖検所見： 全身の細網肉腫症，とくに神経系では，1) 脳脊髄実質には転移をみない， 2) 脳硬脈に左右それぞれ1コ，脊髄硬膜に1コの小結節， 3) 脳脊髄軟膜のびまん性の腫瘍細胞の浸潤と，特異な所見を認めた．

びまん性転移性髄膜癌腫症および白血病の髄膜浸潤については多数の報告をみるが， malignant lymphoma の髄膜転移は少なく，ことにわれわれの症例のごとく神経症状で初発し，経過中に細網肉腫症本来のすがたを呈する症例はきわめて稀と考えられる．またこれら諸疾患では髄液中の腫瘍細胞の検出が診断上有力な手掛りとなるが，われわれの症例でも，初回髄液検査で腫瘍細胞を検索していればより早期に診断が確定していたと考えられる．

〔関東133〕 **脊髄硬膜外腫瘍像を伴なつた原発性肺癌の1例**

国病東一内科　　飯塚　晴夫，越島新三郎
同　整形外科　　西　法正
同　病理　　小林　昭夫

原発性肺癌の椎間孔経由の浸潤により硬膜外腫瘍を形成し，圧迫性脊髄炎を示した症例．

症例．69才，男．家族歴： 特記すべきことなし．既往歴： 昭和28年に胃潰瘍， 十二指腸憩室および胆囊症のため， 胃， 十二指腸憩室および胆囊切除を受けている．主訴： 背部ならびに左前胸部疼痛および下半身不全麻痺．現病歴： 昭和34月7月ころより咳嗽， 血痰を訴え，胸部X線像で両側肺尖部に結核を思わせる陰影を認め，喀痰結核菌，腫瘍細胞ともに陰性でやく1カ月間結核の治療を受け症状は軽快した．翌35年5月に再び血痰をきたし，気管支鏡検査，気管支分泌物細胞診断によるも腫瘍を証明せず．同年8月に左前胸部より上肢にかけて神経痛様疼痛を訴え，10月23日ころには両足のしびれ感および第4胸椎棘突起に圧痛，叩打痛を訴えた．その後徐徐に両足のしびれ感と運動麻痺とが増強し，歩行困難となつたので10月28日に入院した．入院時，上肢に異常はない．両側下肢は弛緩性で粗大力低下し，膝蓋，アキレス腱反射はほぼ正常で病的反射を認めない．触・痛および温覚の鈍麻を乳頭線以下に認めた．腹壁皮膚反射は臍高で（+），臍下で（−），肛門反射は正常．入院後，運動および知覚麻痺は急速に進行し，尿尿失禁をきたした．11月8日に手術が行なわれ第1〜4胸椎の部分でやゝ左側によつたところに硬膜外腫瘍を認めこれを切除したが，11月26日死亡した．病理所見： 左肺尖部肋膜直下に小胡桃大，灰白色の未分化癌を認めた．第1〜4胸椎の左側硬膜外にウインナソーセージ大，灰白色の腫瘍があり肉眼的に連続した腫瘍はないが，一部は骨周辺の軟部組織にも浸潤がおよんでいる．また脊椎骨皮質の腫瘍性破壊，浸潤はない．しかし硬膜外腫瘍に接した胸椎骨には腫瘍の浸潤，壊死があり，組織学的には肺腫瘍と硬膜外腫瘍とは連絡しており同一の未分化癌である．すなわち左肺の原発巣より胸膜，椎骨周辺組織のリンパ腔に腫瘍が浸

潤し，椎間孔より入つて硬膜外腫瘍を形成した珍しい経過をとつた肺癌例である．

中　毒

〔関東133〕 急性ジギタリス中毒の1症例

千葉大三輪内科　渡辺　栄一，前田　昌利
○近藤　毅，鈴木　つね

明らかな動機なしにジギタリス葉末やく 14g を誤飲し，定型的ジギタリス中毒をおこした症例について症状および経過を報告する．

症例．24才，男．主訴：頻回の嘔吐．家族歴はとくに異常なし．既往歴：18才の時癲癇発作がおこり，以後アレビアチン，ルミナール等を服用している．本年6月上旬より腰痛あり，第5腰椎こり症の診断を受けた．

現病歴：昭和36年7月初め，某医に腎臓が悪いといわれた．ジギタリス葉末を薬局にて入手し，7月14日午前9時ころ，14g を一度に内服したところ，同日正午より悪心，嘔吐，頻発し，夕方不整脈，徐脈がはなはだしくなつたので当科に入院した．入院時所見：体格大，栄養中等度，顔色蒼白，血圧 110～40．脈拍数は1分間52，不整であるが緊張は良好．

心雑音は心尖部，第4肋間胸骨左縁および肺動脈弁口部に軽度の収縮期性雑音がきかれた．

検査成績：貧血はなく白血球 8330，尿および糞検査にも異常はない．血清電解質は7月16日，K 4.8，Ca 4.7mEq/L，KCl 1日 3.0g 投与，輸液を行なつたところ症状改善してきた．胸部X線写真は心肺とも異常なし．入院後の経過：悪心，嘔吐は第3病日まで持続し，食欲不振は第6病日まであつた．ほかに腹痛，霧視，複視があり，脈拍数は第16病日まで60以下であつた．心電図所見では入院時第1度および第2度房室ブロックあり，ST 降下がみられた．24時間後には第1度房室ブロックのみとなつたが，30時間後にはウェンケバッハ型ブロックおよび 2：1 ブロックを生じた．59時間後にブロックはなくなり洞徐脈となつた．考案：ジギタリスを 14g 内服したが上記経過で17日間でほぼ正常に復した．これは肝および腎機能が正常であり，また相当量嘔吐したためと考えられる．血清電解質には著明な変化はなかつた．

そ　の　他

〔信越 28〕 各種疾患における血清トランスアミナーゼ活性値

新潟大木下内科　福地　勝郎

1954年 Wróblewski などが急性心筋硬塞後，血中 transaminase 活性の上昇を報告して以来，transaminase の定量が診断的意義をもつようになつた．わたくしどもは腎研究の一環として血清 transaminase 活性を臨床的に簡単に測定できる Sigma-Frankel 法で比色測定しているが，今回はその一部である各種疾患について今日まで測定した成績の大略を報告する．

1) 健康者10名の血清 transaminase 活性を測定した結果，SGO-T は10～26単位で平均 20.4単位，SGP-T は4～12単位，平均 7.4 単位で DeRitis の Sigma-Frankel 法による正常値より幅が小さい．

2) 肝疾患時の血清 Transaminase 活性は12例を測定したが，急性肝炎の急性期には1例の SGO-T を除き他の例には SGOT，SGPT の上昇が認められた．

血清 transaminase 活性は肝実質の障害度を示すものであり，在来の肝機能検査の成績とは必ずしも一致しない．一般肝機能検査の正常化は，血清 transaminase 活性の正常化より遅れて漸次正常値にかえるものが多い．急性肝炎で SGO-T 36単位，SGP-T 38単位と回復した時，入浴後24時間で SGOT 124単位，SGPT 100単位と再上昇した例があつた．つぎに肝硬変では急性肝炎の急性期のような著明な変化は見られないが，1例で血清ビリルビン量の増加に先立つて SGO-T，SGP-T の上昇がみられた．肝性昏睡で死亡した1例では SGOT，SGPT のいずれも上昇が見られた．malabsorption syndrome の患者で肝生検によりうつ血性肝硬変と診断された1例では，SGO-T 21単位で正常，SGP-T 48単位で，やや上昇を示した．肝癌の2例中1例は著明に，1例は軽度の上昇を示した．Gilbert 氏病の1例では SGOT 60 単位，SGPT 56単位と軽度の上昇がみられた．閉塞性黄疸では肝実質の障害の程度によりその上昇に差が認められた．

3) 肝疾患以外では胃潰瘍，胃癌，リウマチ様関節炎，細網肉腫に SGPT の上昇が認められた．

4) 14例の腎疾患々者について測定した結果 SGOT 2～22単位，平均 13.5単位，SGPT 5～19単位，平均 10.3単位で全例とも大体正常範囲内にあつた．

以上全身の重篤な患者でも肝実質に障害の少ない例では SGOT，SGPT の上昇は軽度であつた．

会　　報

会計監査会及び理事会

昭和36年9月25日午後4時より山の上ホテルにおいて，昭和36年度上半期分の会計監査会を開催した．本期分に属する歳入歳出内訳簿，日計簿，予算差引簿，領収証，上半期分会計決算報告書等を詳細検査し，財産目録の内容を確認して，その正確なることの証明を得た．

続いて午後5時より理事会を開催して次の事項を協議した．

第1議案　昭和36年上半期分会計決算報告

比企監事より監査の報告，佐々木理事より会計の詳細なる状況報告あつて承認．

第2議案　第59回講演会演題募集要綱に関する件

第59回日本内科学会講演会は東京において昭和37年4月1日，2日及び3日，田坂定孝会頭主宰のもとに開催致します．同講演会において発表される会員は演題に600字以内の要旨を添え，下記要綱を厳守され**昭和37年1月10日**までに**必着**するよう本会事務所に申込み相成りたい．

要　綱

（1）演題申込は締切期日**昭和37年1月10日**までに**必着**のこと．

（2）**本会規定の演題申込用紙**（本会事務所に有り）に演題，氏名（ふりがなつき）の他，研究の目的，方法，結果断案の順序を厳守して600字以内の要旨を提出のこと．

（3）他の学会に申込んだ演題並びにその要旨と同一のものは本会に申込まないこと．

（4）講演時間の関係上，合計100題前後を演題選定委員会（各地方会より選出された委員にて構成）に附議して採択し，更に若干を誌上発表する予定．

（5）申込は1教室1題に願いたい．

（6）演題申込者は全部――共同報告の場合はおのおの――が会員であること．

（7）講演者はなるべく指導者が当られたく，氏名に○印を附すること．

注　意

（イ）評議員会の申合せにより，地方会で発表された演題は御遠慮下さい．又症例報告は地方会に提出して頂きたく，本会には御遠慮下さい．

（ロ）未入会の方，本年度会費未納の方は，共同報告者の一員である場合でも氏名を削除致します．

（ハ）**演題提出のための新入会者は昭和36年度及び昭和37年度会費合計金 2,400円也を納付せられること．**

（ニ）演題選定に際しては**第1次に上記の形式審査を致しますから要綱を厳守して下さい．**

其の他

（1）**本会事務所の土曜日執務時間は以後午前中だけとすること．**

（2）第7回国際内科学会は前号会報欄掲載通り開催されるが，会費の送金等は前回の通り本会にて取扱うこと．

（3）日本医師会の医学奨励金に関しては，田坂会頭に一任すること．

本日の出席者．田坂会頭，橋本，山岡，佐々木，大森，上田，前川，小宮各理事，比企，加藤各監事，大国，西岡，森崎各事務局員．

日本内科学会雑誌・第50巻　第8号
昭和36年11月6日印刷　会費金 1,200円
昭和36年11月10日発行　一部金　150円

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
発行所　社団法人　日本内科学会
振替東京 6,232番

編集人　東京都杉並区荻窪3丁目70番地　上田英雄
発行人　東京都三鷹市上連雀515番地　大国岩太郎
印刷人　東京都北区西ケ原3丁目46番地　向喜久雄
印刷所　東京都北区西ケ原3丁目46番地　株式会社　杏林舎


胃腸・膵疾患に伴う
消化障害に…
パンチノルムは、胃および膵臓酵素などを含んだ白色の二重糖衣錠で、胃腸のほか膵臓機能を賦活して、蛋白・脂肪・糖質を強力かつ持続的に消化し、消化障害の諸症状を改善、消失させます。
【適応症】 各種疾患に伴う消化障害、膵臓機能不全、胃腸の低・無酵素症、消化不良、手術後の酵素補給
【包装】 50錠，100錠，500錠
胃・膵臓酵素製剤
新発売 パンチノルム
〔文献送呈〕
東京田辺製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2の7







ペニシリン療法は安全な

内服用ペニシリンで！



4 大 特 徴

1. 注射に比べ安全である。
2. 「口内テスト錠」が無償で得られ、必要に応じ簡単にテストが出来る。
3. 血中濃度高く持続時間が長いので注射と同様の効果が得られる。
4. 廉価の為、社会保険に於ては特に推奨されている。

健　保　適　用
薬　価　基　準
20万単位　37円70銭

医家向価格

散(1瓦)・錠(1錠)	20万単位
25瓦（錠）	900円
100瓦（錠）	2,900円
500瓦（錠）	13,300円

日・英・米特許
注射と同じ効果のある！

ピリペニ散・錠

東京都千代田区丸ノ内一丁目六番地
海上ビル新館
日本化薬株式会社
大阪・福岡・札幌
(10 61)



鎮咳祛痰にはまず
5つの特徴
1. 麻薬でも劇薬でもない普通薬です
2. 強力な鎮咳作用を有します
3. 祛痰作用を併有します
4. 副作用少なく長期間安全に使用できます
5. シロップは苦味が全くなく、小児にも容易に服用できます
☆ 非麻薬性鎮咳祛痰剤 ☆
アスベリン®
散(10%) 錠(10mg) シロップ
マルゴ印
田辺製薬
全剤型
健保適用

ば　ら



新 発 売

V.B_1療法に新機軸をもたらす

新活性持続型ビタミン剤

ノイビタン

錠
散
注

V.B_1とチオクト酸はともにα・ケト酸代謝に密接な関係を有する補酵素でありますが、藤沢薬品ではこの両ビタミンを合理的に結合させた全く新しい物質**ノイビタン**を完成しました。**ノイビタン**は生体内吸収が極めて良好で、活性型V.B_1(コカルボキシラーゼ)になり易いのでV.B_1の利用率が高く、長時間に亘って効果を持続します。しかも**ノイビタン**はV.B_1とチオクト酸との結合体であるため、糖質代謝を賦活し、エネルギー産生を高める作用が強く、従来のV.B_1誘導体に比し広範な適応を有します。

Thiamine-8-(methyl-6-acetyl-dihydrothioctate)-disulfide (TATD)

〔適応症〕

ビタミンB_1欠乏による諸症

- 脚気、疲労、食欲不振、倦怠感、心悸亢進、便秘
- 神経痛、神経炎、神経麻痺、筋肉痛、関節痛、リウマチ様関節炎
- 視神経炎、湿疹

その他の諸症

- 急性、慢性肝炎、黄疸、肝硬変、妊娠悪阻

錠	(5mg)	100錠	500錠	1000錠
散	(1%)	100g	500g	1kg
	(10%)	25g	100g	500g
注	(1ml)	10管	50管	
	(2ml)	10管	50管	

大阪市東区道修町4丁目3
東京都中央区日本橋本町2
藤沢薬品
(福岡・札幌・名古屋)

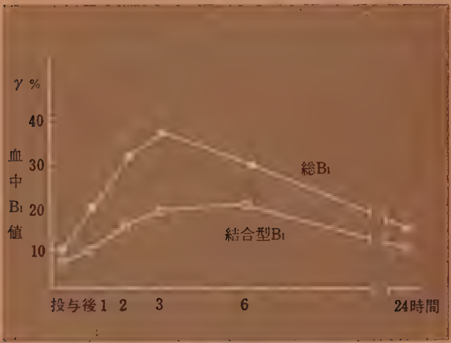


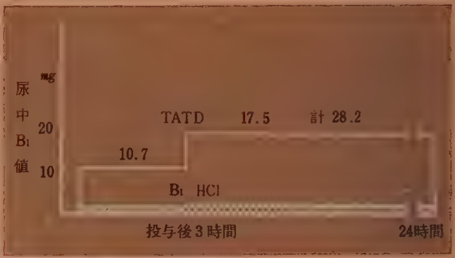
ノイビタンの特長

(1) 腸管からの吸収が極めて良好で、服用量に応じて大量且つ速やかに吸収される。

ノイビタン経口投与（V. B_1・HCl 100mg 相当量）後の血中・尿中V. B_1値（3例平均）

（東大　田坂内科

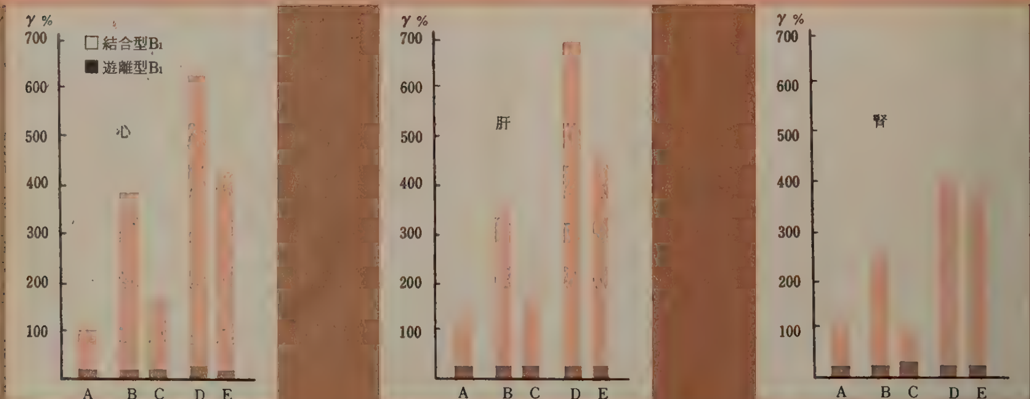




(2) 各組織に対する親和性が強いので各種臓器内へ高濃度に移行する。

B_1欠乏シロネズミにノイビタン及びB_1を連続経口投与した後の臓器内B_1濃度の比較。（東邦大　阿部内

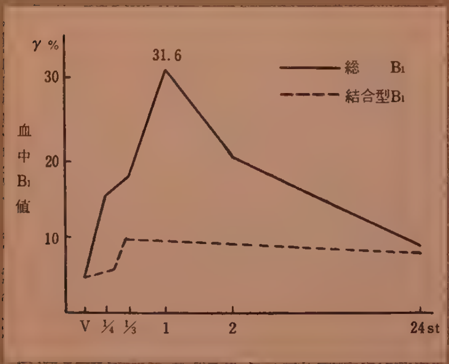
A：B_1欠乏症群　　B_1欠乏食飼育約5週間後、約3週間次のものを投与　B：ノイビタン5γ　C：B_1HCl 5γ　D：ノイビタン50γ　E：B_1HCl 50γ

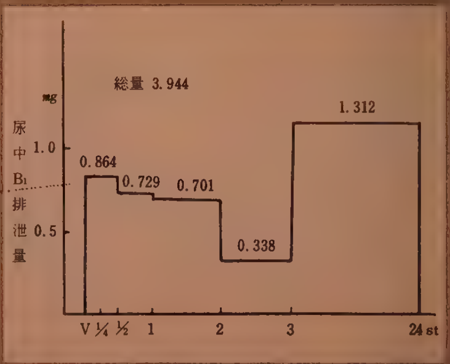


(3) 体内貯留性が大きいので長時間に亘って効果を持続する。

ノイビタン（V. B_1・HCl 10mg 相当量）筋注時の血中・尿中B_1値の推移

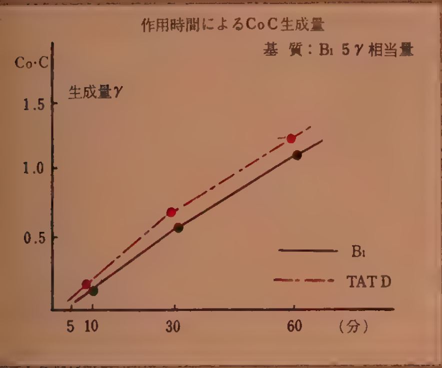
（東邦大　阿部内

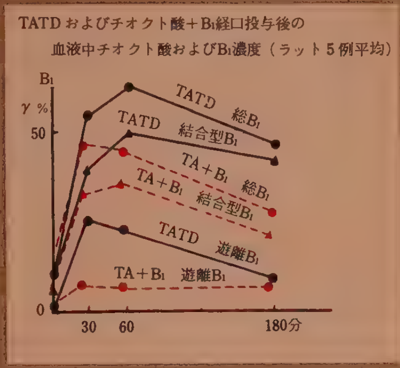




4) 活性型 V. B_1(コ・カルボキシラーゼ)になり易いのでV. B_1の利用率が高い。

(京府医大　生化学)





5) アノイリナーゼによって分解されない。

(京府医大　生化学)

アノイリナーゼによる分解率

アノイリナーゼ *1	検　体	分　解　率 *2 (%)
An. I 30℃ 1時間 pH 5.0	B_1 TATD	92.1 0
An. II 50℃ 1時間 pH 7.0	B_1 TATD	52.5 16.7

*1　AnⅠ，Ⅱとも未精製のものを使用

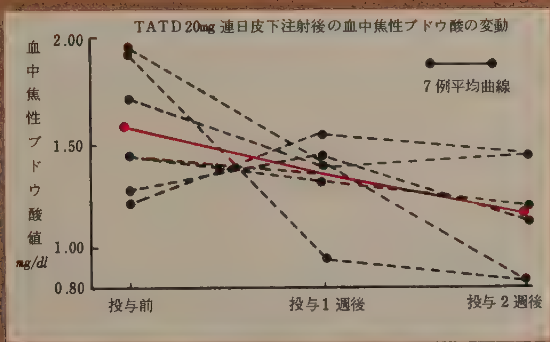
*2　分解率 $= \frac{a-b}{a} \times 100$

a ：対　照

b ：測定値

(6) ビタミンB_1とチオクト酸の結合体であるためビタミンB_1単独の場合よりも糖質代謝にすぐれた効果を発揮する。

(岡山大　小坂内科)



(7) 毒性が低く副作用は認められない。

(大阪大　薬学部)

	静　脈　内	腹　腔　内	皮　　　下	経　　　口
LD_{50}	399mg/kg	522mg/kg	1410mg/kg	2590mg/kg

二支シリーズ「丑」　牧童文皿



古染付というのは茶方から出た名称で、その頃にはほんとに古い染付だと思っていたのかもしれませんが明末期に日本からの注文によっておそらく民窯で焼かれたものです。不完全焼成によって釉のハゼたところがありますが、茶人はこれを、「虫喰い」とうまく表現して、日本的な雅なところを賞美したのです。　**明時代古染附牧童文皿** 裏青磁　逸翁美術館蔵

☆ 訂正　本誌50巻7号（10月号）広告中，臨床雑誌「内科」9月号の定価40円は240円の誤りにつき訂正します．

ナイヤマイドについて

≪ナイヤマイド発見までの経緯≫

1950年代に至りＩＮＨＡ（イソニコチン酸ヒドラジッド）が結核の化学療法剤として登場し，その後種々のヒドラジン誘導体が研究され，結核撲滅に大きな役割を果した。

しかしヒドラジン誘導体による結核治療の際に，副作用ともいえる異常な多幸感が，患者を襲う場合があり，この問題を Crane が1956年に発表した。

Loomer 等は Crane の研究に基いて，これを抑うつ症治療に応用し，多くの症例に良好な結果を認め1957年に発表して非常に注目を集めた。

これが契機となって多方面でヒドラジン誘導体が研究され，抑うつ症治療えの応用が考えられたが，いずれも毒性（肝障害，起立性低血圧など）が強く，抑うつ症治療の条件となる長期投与が難かしいため，更に優れた薬剤の登場が要望されていたのである。

米国ファイザー社では，ヒドラジンの数百の誘導体を合成し，系統的な研究を行なつた結果，1958年秋に効果の強力な，しかも毒性の殆んどないナイヤマイド（ナイアラマイド）を完成し，1959年６月に米・英両国で発売して，多大の反響を呼んだ。

ナイヤマイドに関する臨床実験は，かって類例をみない世界的な規模で実施され，1959年６月のニューヨークに於ける米国東部精神病学会（Eastern Psychiatic Association）と，同年11月ポルトガルのリスボン市で開かれた同市医師会主催の国際的なシンポジウムで約10000例の臨床報告が行われ，毒性のないことは勿論，抑うつ症以外の各科領域に亙る臨床応用も発表された。

この両シンポジウムでは，基礎，薬理，うつ病，うつ状態，狭心症の疼痛発作，及び広範囲な疼痛症候群などに関する問題が中心となった。そしてその作用機序の解明と更に発展が予想される臨床応用の開発が約された。

ヒドラジン誘導体の抗抑うつ作用は，脳内のモノアミン酸化酵素の作用を阻害抑制して，うつ病，うつ状態の原因となるアミン類の含量を維持・上昇させるためと考えられている。

欧米ではナイヤマイドの薬効分類を “Mood Brighter” ――ムードを喚起する薬――と呼び，その効果を “Sunburst” ――雲間から出る太陽――と表現しているが，その後の研究により，抗うつ作用はナイヤマイドの薬効の一部に過ぎず，モノアミン酸化酵素抑制以外の種々の作用機序によって，疼痛その他の広範な臨床効果が得られるものと想像され，現在大規模な実験が継続されている。

≪モノアミン酸化酵素（ＭＡＯ）とは≫

アドレナリンによって代表される芳香族アミン類は発見の歴史も古く，生理作用や医療上の重要さが認識されていたが，その代謝に関する研究は約半世紀の間ほとんど進まず，生化学の解析法特にラジオアイソトープ技術が登場したここ10年間に，急速な進歩を示した。

これによって，以前には全く説明のつかなかった多くの問題が，理解出来るようになってきた。

芳香族モノアミン類は，生体内に広く存在する基質特異性の低い酵素――モノアミン酸化酵素（Monoamine oxidases 通称ＭＡＯ）によって，そのアミノ基が酸化脱アミノ反応をうけ，生理的な変化を起すと考えられる。

特に芳香族モノアミンの神経生理に於ける役割は非常に大きく，うつ状態が脳中のセロトニン，カテコールアミンなどの芳香族モノアミンの減少によって起ることが，最近明らかにされてきた。

これらの芳香族モノアミンの脳内含量が低下する現象は，モノアミン酸化酵素によって酸化，分解されるためと考えられている。

そこでセロトニンやカテコールアミンなどを補給し含量を上昇させる方法が当然考えられるが，これら物質を投与しても，血液脳関門に遮ぎられ，脳中に移行しない。

ナイヤマイドのうつ病に対する効果は，この薬剤が血液脳関門を通過し，芳香族モノアミンを分解する酸化酵素の作用を抑制し，これらの物質の減少を防ぐと同時に上昇させるためといわれている。

芳香族モノアミンの脳内含量が適量或いはそれ以上

に上昇すると，活動性，自信，希望，食欲など，精神的活力が増して，うつ状態を著るしく改善し，また病的な抑うつ以外の，日常よくみられる自信喪失，失望，疾病などに対する悩み，恐怖などを取り除くことが出来る。

精薄児の場合などは，先天的或は後天的に，芳香族モノアミンの脳内含量が常時低いために，活動性が低下するという説もあり，含量の人為的上昇が可能になれば，改善出来ると考えられる。

従って**ナイヤマイド**の脳中モノアミン酸化酵素抑制作用は，精神面に関する総ゆる分野に応用され，精神科のみでなく，各科領域の疾病治療主薬或は補薬として，重要な意義をもっている。

英国では，多数の家庭医が非特異的症候群の患者に**ナイヤマイド**を使用した結果，医師えの信頼感が非常に強くなると同時に，患者の身体不調に関する訴えが減少したと報告している。

ナイヤマイドの最大の長所は，急性・亜急性・慢性毒性が非常に低く，**ナイヤマイド**適応症に最も必要な長期連用が可能なことである。

≪ナイヤマイドの薬理≫

■ナイヤマイドの作用

ナイヤマイドの作用機序について，今までに明確に判明しているものは，前項で述べた脳中におけるMAO抑制で，その強力な作用は，広範なうつ状態の治療に応用される。

ところが大規模な臨床実験によって**ナイヤマイド**の適応範囲は精神科領域だけでなく，予想外に広いことが判明し，その効果から，逆に体内の作用機序に関する推論や実験が現在行われている。

ナイヤマイドは，体内のMAO抑制作用以外に，ジアミン酸化酵素の抑制，抗コリン作用，迷走神経の中枢遮断作用などがあるといわれるが，作用機序は極めて複雑で，明確な結論を得るまでには，相当の時日を要するものと思われる。

■ナイヤマイドの効果

ナイヤマイドは，精神の賦活作用を中心に，各科領域で主薬或は補薬として広く適応される。現在までに判明している効果は次の通り。

①抑うつ症，抑うつ状態の改善　②精神的活力の増進　③活動性の増大　④積極性の増大　⑤疼痛・発作の軽減　⑥鎮痙作用　⑦瘙痒の軽減　⑧食欲増進　⑨酸素需要量の低下

■副作用のないナイヤマイド

ナイヤマイドは極めて毒性の低い薬剤である。肝臓はMAO抑制剤の毒性に最も敏感な器管であるが，**ナイヤマイド**の場合には数ケ月準致死量を投与しても肝臓実質に何の変化も起きず，また起立性低血圧，興奮，アレルギー症状なども認められない。

起立性低血圧は神経節遮断作用によって起り，**ナイヤマイド**以外のヒドラジン誘導体の殆んど全部に認められるが**ナイヤマイドはこの作用を全く欠いている。**

放射線物質を使って**ナイヤマイド**の代謝を追うと，投与された大部分はそのまま尿中に排泄される。残りの**ナイヤマイド**は，安息香酸と結合した毒性のない代謝産物に変化して行く。

恐らく**ナイヤマイド**は，Carboxamido の連結部で分離し，毒性のある遊離のヒドラジンを産生しないので，このように副作用が現われないものと結論されている。

従って耐薬性は極めて大きく，臨床実験では，黄疸のある患者に**ナイヤマイド**を投与した場合でも，何等増悪を認めなかったといわれる。

■ナイヤマイドの急性毒性

マウスを用いた急性毒性試験では，他のMAO抑制剤に比べ，**ナイヤマイド**は極めて低い値を示している(C. Delahunt et al.)

薬剤	LD_{50}
ナイヤマイド	1,000 mg/kg
イプロナイアジッド	950 mg/kg
イソカルボキサジッド	279 mg/kg
JB—516	88 mg/kg
硫酸フェネチルヒドラジン	156 mg/kg

■ナイヤマイドの慢性毒性

乳離れしたラットに，**ナイヤマイド**を26週間1日量300mg/kg の大量投与を行って剖検した結果でも，肉眼的，組織学的に何等変化を認めず，また発育の遅延や造血に対する影響も認められない。

犬に1日量 60mg/kg を 26週間投与した場合の肝臓所見でも，病理学的に何等変化はなく，人体における経口常用量は 1～3mg/kg だから，**ナイヤマイド**の理論的安全限界は，大体20～60倍と考えられる。

薬剤	1日用量	肝障碍の有無
ナイヤマイド	100mg/kg	肝に変化なし
イプロナイアジット	10mg/kg	肝壊死
JB—516	25mg/kg	〃
硫酸フェネチルヒドラジン	5mg/kg	肝の脂肪変性及退行性変性

なお，**ナイヤマイド**は酵素系が平衡を保っていない場合に価値のある薬剤なので，健康人に投与しても，反応は起らないようである。

≪ナイヤマイドの適応症≫

＝その応用と用法・用量＝

●うつ病及びうつ状態

うつ病・うつ状態の定義は非常に複雑で，感情の低下，行為や思考の渋滞など，内因あるいは心因によって起る精神や身体の状態であるから，精神科領域のみでなく，各科領域にわたって見受けられる。

従ってナイヤマイドの適応範囲は，この症候群のみを取上げても，非常に広い訳である。

A　内因性抑うつ症

B　老人性抑うつ症

C　初老期および更年期の抑うつ症

D　器質的疾患に伴ううつ病およびうつ状態

E　心因性・反応性抑うつ症

F　精神分裂に伴う抑うつ症

G　ノイローゼに伴ううつ状態

H　このほか長期療養中に患者を襲う抑うつ，外来患者の非特異的な不満の訴えなどに，ナイヤマイドは広く応用される。

用法・用量　通常成人の初期量は，1回1錠宛1日3回（1日量3錠 75mg）服用し症状に応じて段階的に½～1錠づつ増量していく。効果は通常投与を開始してから10日から2週間後に発現するので，その後は½～1錠づつ減量して，初期量と同じ3錠以下まで減らしこれを維持量とするとよい。

著るしい興奮のある患者にナイヤマイドを投与する場合には，トランキライザーと併用すると良い結果が得られる。

●ナイヤマイドは欧米ではうつ病以外の次の様な諸症に効果が確認されている

A　狭心症の疼痛・発作

ナイヤマイドは狭心症（心筋梗塞を含む）および狭心症様症候群の疼痛・発作軽減に効果がある。

疼痛の軽減，発作回数の顕著な減少が認められ，またニトログリセリン量が著るしく減量出来る上，精神的には不安感を除くことが出来る。

これはMAOを抑制する以外のナイヤマイドの効果例えば交感神経系の遮断，冠動脈の拡張，あるいは酸素需要量の低下など，種々の作用機序が考えられているが，未だ定説はない。

ナイヤマイドの疼痛発作軽減効果は，通常投与開始後1～2日以内に発現する。

B　疼痛症候群

ナイヤマイドは，慢性の疼痛，たとえばリウマチ様疾患，神経痛，神経炎，あるいは手術不能の悪性腫瘍などに伴う疼痛の軽減に効果があり，鎮痛剤や麻薬の必要が非常に少くなる。

痛感や機能的能力（特に関節の場合）が改善し，この種疾患に多い抑うつ状態が消失するため，食欲や体重も増加する。

C　妊娠および出産時えの応用

神経質な妊婦によくみられる悪心，嘔吐，不眠，活動力の減退，頭痛にナイヤマイドは効果がある。

また妊娠末期に起る出産に対する恐怖を除き，自信をもって産室に入ることが出来るようになる。

その結果，分娩時間を短縮する可能性もあり，また産後に見られる抑うつ症を予防する。

D　月経前緊張

E　精神神経的欠陥への応用

ナイヤマイドの効果として注目されるものに，精神的欠陥のある小児えの応用がある。

モンゴリズム，小児痙性麻痺（脳性小児麻痺），癲癇，粘液水腫，ガルゴイリズム（精神薄弱，弱視，大頭，腹部膨隆，四肢短少を特徴とする遺伝性疾患），水頭症など，精神的発達の遅れている児童にナイヤマイドを使用すると，社交性，活動性，積極性の顕著な増大が認められ，米国の特殊児童収容施設の実験では治療開始2週間目位から，注意力や学業の把握力が改善したといわれる。

<包　　装>

1錠中　ナイヤマイド

（ナイアラマイド）25mg 含有

200錠入　1,000錠入　（分割錠）

米国ファイザー社提携製品

発売元　**台糖ファイザー株式会社**



